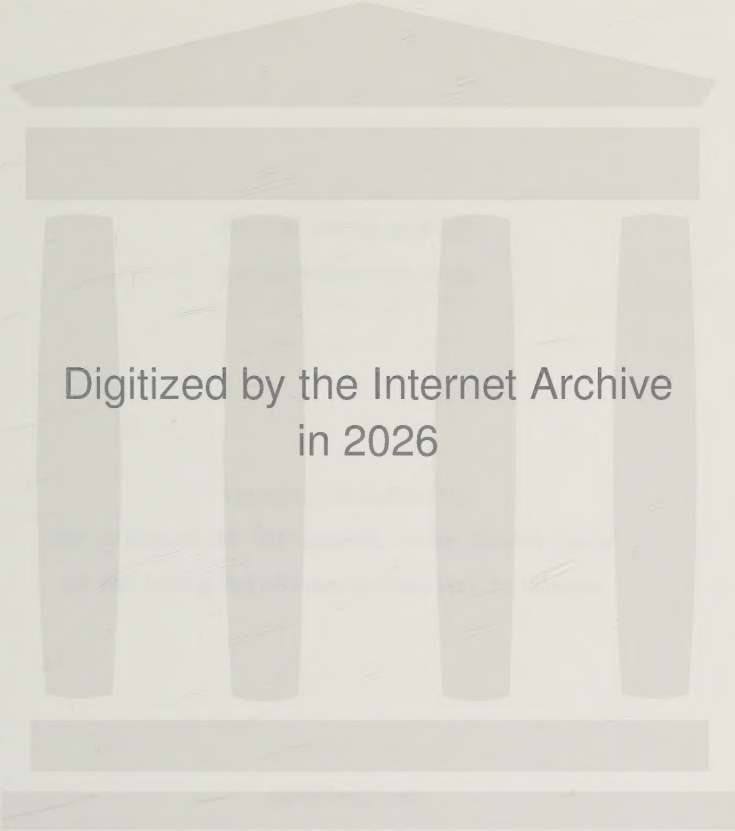


WIRKUNG VON NALOXON
BEI
SCHIZOPHRENEN PATIENTEN

Rudolf Ritt

Diss
München
1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Nervenlinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Hippus

WIRKUNG VON NALOXON BEI
SCHIZOPHRENEN PATIENTEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Rudolf Ritt

aus

Obernzell

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. M. Ackenheil

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Hippus

Korreferent: Prof. Dr. W. Fortl

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 29. Mai 1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINFÜHRUNG	1
2.	THEORETISCHE GRUNDLAGEN	3
2.1	Entdeckung der Endorphine	3
2.2	Die Opiatrezeptoren	8
2.3	Herkunft und Synthese der Endorphine	10
2.4	Endorphine und künstliche Analoga	13
2.5	Verteilung der Endorphine im Körper	14
2.6	Physiologische Bedeutung des Opiatsystems	16
2.6.1	Endorphine und Neurotransmitter	16
2.6.2	Analgesie	18
2.6.3	Streß	20
2.6.4	Andere physiologische Aspekte	21
2.7	Interaktionen mit Hormonen	22
2.8	Naloxon	24
2.9	Bedeutung der Endorphine für die Psychiatrie	26
2.9.1	Allgemeines	26
2.9.2	Die Endorphin-Hypothese der Schizophrenie	29
2.9.3	Endorphine im Plasma und Liquor schizophrener Patienten	32
2.9.4	Therapeutische Wirkung von Endorphinen bei Schizophrenie	34
2.9.5	Wirkung von Naloxon bei Schizophrenie	35

3.	METHODIK	38
3.1	Konzeption	38
3.2	Patienten	38
3.2.1	Auswahl	38
3.2.2	Einschlußkriterien/Ausschlußkriterien	39
3.2.3	Abbruchkriterien	39
3.2.4	Patientenbeschreibung	40
3.3	Dosierung	41
3.4	Zusatzmedikation	41
3.5	Untersuchungsmethoden	42
3.6	Versuchsablauf	43
3.7	Bestimmung der Blutproben	45
4.	ERGEBNISSE	46
4.1	Psychopathologie	46
4.1.1	Ergebnisse BPRS	46
4.1.2	Statistische Auswertung BPRS	53
4.2	Neuroendokrinologie	54
4.2.1	Ergebnisse Neuroendokrinologie	54
4.2.2	Statistische Auswertung Neuroendokrinologie	58
4.3	Nebenwirkungen	60
5.	DISKUSSION	61
6.	ZUSAMMENFASSUNG	68
7.	LITERATURVERZEICHNIS	69

1. EINFÜHRUNG

In der Medizin spielte das Mohnalkaloid Morphin lange Zeit nur in zweifacher Hinsicht eine Rolle: einmal als ein sehr wirksames Mittel gegen starke Schmerzzustände, zum anderen durch damit verbundenen Mißbrauch bzw. Sucht.

Durch zahlreiche tierexperimentelle und klinische Untersuchungen in den letzten zehn Jahren haben Morphin und andere Opiate darüber hinaus große Bedeutung bei der Erforschung von Körperfunktionen - insbesondere des Gehirns - erlangt. Die Entdeckung spezifischer Opiatrezeptoren und endogener, in der Wirkung dem Morphin ähnlichen Substanzen waren die ersten Erfolge und zugleich der Ausgangspunkt weitreichender Forschungen auf diesem Gebiet.

Da eine physiologische Bedeutung immer auch eine pathophysiologische impliziert, zielten viele Spekulationen auf eine Beteiligung dieser - "Endorphine" genannten - Substanzen an psychotischer Symptomatologie.

So ergaben sich unter anderem auch einige Befunde, die die Hypothese zulassen, daß schizophrene Syndrome mit Störungen des Endorphin-Stoffwechsels einhergehen.

Eine der Methoden, um diese Hypothese zu überprüfen, ist die Verabreichung des Opiatantagonisten Naloxon an schizophrene Patienten. Es gibt bereits mehrere Untersuchungen dieser Art, die allerdings zu widersprüchlichen Ergebnissen führten.

In all diesen Arbeiten wurde nur der Effekt einer einmaligen Gabe von Naloxon untersucht, Berichte über längerfristige Verabreichungen - das Thema dieser Arbeit - lagen bisher nicht vor.

2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN

2.1. Entdeckung der Endorphine

Bereits lange bekannt sind die Wirkungen des Mohnalkaloids Morphin und dessen Derivate (Opiate) auf den menschlichen Körper, vor allem die Analgesie und die Euphorie, aber auch Atemdepression, Miosis, Darmspasmen und Bradykardie (81, 147).

Dieses sehr spezielle pharmakologische Wirkungsbild (bei weitgehender Erhaltung anderer Funktionen), die geringen benötigten Dosen, das Vorhandensein von spezifischen Antagonisten sowie die Stereospezifität (45, 54) legten die Vermutung nahe, daß Morphinderivate auf bestimmte molekulare Strukturen, sogenannte Rezeptoren wirken (150).

Der Nachweis für ein Vorhandensein solcher Rezeptoren gelang schließlich 1973 drei unabhängig voneinander arbeitenden Gruppen (128, 144, 179). SIMON et al. (144) wiesen die stereospezifische Bindung von ^3H -Etorphin in Rattenhirnhomogenaten nach, TERENIUS (149) verwendete dazu 7, 8 ^3H -Dihydromorphin, die Gruppe um PERT und SNYDER (128) ^3H -Naloxon. Die Verdrängung dieser radioaktiv markierten Opiate durch steigende Konzentrationen der entsprechenden unmarkierten Substanzen ergaben Dosiswirkungskurven, die auf einen konkurrierenden Verdrängungsmechanismus schließen ließen. Die beiden Kriterien - konkurrierender Verdrängungsmechanismus und stereospezifische Bindung - reichen aber noch nicht aus,

um einen biologisch aktiven Rezeptor nachzuweisen, denn auch die meisten biologischen und viele synthetische Membranen weisen geometrische Symmetrie auf und können stereospezifisch reagieren (146). Um einen aktiven Rezeptor exakt nachzuweisen, ist es nötig, seine Bindungsqualitäten und seine biologische Aktivität in der selben Gewebspräparation nachzuweisen, was S. H. SNYDER auch gelang (146).

Da diese Rezeptoren sicherlich nicht für künstlich zugeführte Opiate existieren, war es naheliegend, nach endogenen Liganden zu suchen.

Nach anfänglichen Schwierigkeiten mit den Nachweismethoden gelang es HUGHES et al. (58) und TEREINIUS und WAHLSTRÖM (150, 151, 152) mit Hilfe von Meerschweinchendarm- und Mäusesamenleiterpräparationen endogene morphinomimetische Substanzen im menschlichen Gehirn nachzuweisen.

HUGHES und Mitarbeiter (59, 60) isolierten 1975 erstmals zwei Substanzen mit morphiumartiger Wirkung aus Schweinegehirnen und bestimmten ihre Struktur. Es handelt sich um zwei Pentapeptide, die nach der einzigen unterschiedlichen Aminosäure Leucin - Enkephalin (Leu - Enk) und Methionin - Enkephalin (Met - Enk) genannt werden. SIMANTOV und SNYDER konnten diese Ergebnisse ein Jahr später noch einmal bestätigen (143).

Met - Enkephalin:

H₂N - Tyr - Gly - Gly - Phe - Met - COOH

Leu - Enkephalin:

H₂N - Tyr - Gly - Gly - Phe - Leu - COOH

Abbildung 1: Die beiden zuerst isolierten Endorphine
Methionin - Enkephalin (Met - Enk) und
Leucin - Enkephalin (Leu - Enk).

Damit begann eine rasch sich entwickelnde Forschung auf diesem Gebiet.

Beim Vergleich der Aminosäuresequenz der beiden Enkephaline mit bekannten Peptiden und Proteinen fiel bereits der Gruppe um HUGHES auf, daß die Sequenz von Methionin - Enkephalin mit den Aminosäuren 61 bis 65 von Beta - Lipotropin (β - LPH) übereinstimmt. β - LPH ist ein Hormon des Hypophysenvorderlappens (HVL) mit noch sehr unklarer Funktion. Der Name ist auf die lipolytische Aktivität zurückzuführen, die LI und Mitarbeiter (87, 88) bei der Entdeckung 1964 feststellten.

Weitere Peptide mit morphiumpartiger Wirkung konnten 1975 in tierischen Hypophysenextrakten nachgewiesen werden (23, 156); die betreffenden Peptide hatten allerdings Molekulargewichte von 1750 und mehr und wurden im Gegensatz zu den kleineren Peptiden von Trypsin und Chymotrypsin abgebaut. GOLDSTEIN fand als erster größere Peptide mit Opiataktivität in menschlichen Hypophysen (45).

Für die endogenen Substanzen mit morphiumpartiger Wirkung bürgerte sich die Bezeichnung "Endorphine" ein. Darunter fallen alle Substanzen, die spezifisch von Opiatrezeptoren (siehe unten) gebunden werden, unter anderem auch die beiden Enkephaline Met - Enk und Leu - Enk.

Die Isolation, Aufdeckung der Aminosäuresequenz und Synthese dreier dieser Endorphine gelang LING, BURGUS und GUILLEMIN 1976 (92), nämlich die von Alpha - Endorphin (α - End), Gamma - Endorphin (γ - End) und Delta - Endorphin (δ - End). Beta - Endorphin (β - End) wurde von BRADBURY, SMYTH und SNELL (14) und unabhängig davon von LI und CHUNG aus Kamelhypophysen (89) isoliert und sequenziert.

Die Aminosäuresequenzen all dieser Endorphine lassen sich ebenfalls in der Struktur von Beta - Lipotropin wiederfinden.

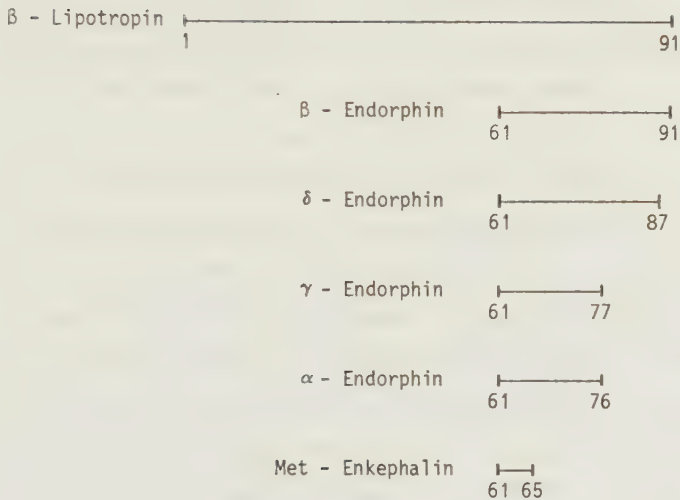


Abbildung 2: Aminosäuresequenzen einiger Endorphine und die Beziehung zu β - Lipotropin, einem Hormon des Hypophysenvorderlappens.

α - End entspricht der Aminosäuresequenz von β - LPH [61 - 76] , β - End entspricht der Sequenz von β - LPH [61 - 91] , γ - End entspricht der Sequenz von β - LPH [61 - 77] und δ - End entspricht β - LPH [61 - 87] .

Wie bereits erwähnt wurde, entspricht die Aminosäuresequenz 61 - 65 von β - LPH der von Methionin - Enkephalin. Diese fünf Aminosäuren sind auch in den größeren Endorphinen die opiataktive Gruppe. Veränderungen in dieser Gruppe führen zur Minderung oder Verlust der Opiataktivität, nicht jedoch

Veränderungen im übrigen Molekül (45, 90).

Daß die Ähnlichkeit in den Strukturen von Beta - Lipotropin und den Endorphinen kein Zufall ist, zeigen die Versuche von LAZARUS und Mitarbeiter (84): obwohl Beta - Lipotropin selbst keine morphinomimetische Aktivität besitzt, ist nach dessen Inkubation bei pH 7 mit dem wäßrigen Überstand eines Rattenhirnextraktes morphinomimetische Aktivität nachweisbar. In der Flüssigkeit fand man die Bruchstücke Met - Enk (β - LPH [61 - 65] und α - End (β - LPH [61 - 76] , ferner β - LPH [61 - 64] und β - End (β - LPH [61 - 91]). Dieses Ergebnis läßt den Schluß zu, daß im Gehirn Endopeptidasen vorhanden sind, die das Molekül von Beta - Lipotropin zu teilen vermögen.

2.2 Die Opiatrezeptoren

Die Opiatrezeptoren werden heute nicht mehr als einheitliche Population betrachtet, sondern als heterogen sowohl in Bezug auf Affinität der verschiedenen Effektoren, als auch im Bezug auf die pharmakologische Wirkung.

Vermutungen dieser Art gab es bereits 1974 (126) und waren naheliegend, denn auch bei anderen Rezeptorsystemen wie beispielsweise dem noradrenergen gibt es solche Differenzierungen.

1976 postulierten MARTIN et al. (103) drei unterschiedliche Opiatrezeptoren: μ (My), κ (Kappa) und σ (Sigma) nach sei-

nen Versuchen mit unbehandelten und morphiumpabhängigen Hunden. Er benannte die Rezeptortypen nach ihren typischen Agonisten, nämlich Morphin für μ , Ketocyclacocin für Kappa und SKF 10,047 für Sigma. Die Effekte an allen drei Rezeptortypen werden von Naltrexon, einem oralen Opiatantagonisten aufgehoben; alle drei Arten führen zur Toleranzentwicklung.

Nach MARTIN (104) ist Naloxon ein kompetitiver Antagonist für alle drei Rezeptorentypen (mit geringerer Affinität für σ als für μ), MAKAY (101) spricht von Naloxon als "relativ selektiv für den μ -Rezeptor".

TERENIUS (154) postuliert nach seinen Untersuchungen am Rattengehirn ebenfalls drei verschiedene Bindungsstellen für Opiate, die sich aber nicht mit denen von MARTIN et al. decken. TERENIUS nennt die Rezeptortypen nach den Haupteffektoren DHM (Dihydromorphin), NAL (Naltrexon) und EKN (Leu - Enkephalin). Er unterscheidet, wie außer ihm auch LORD et al. (100) und später PASTERNAK (127) nach Scatchardanalysen zwei Rezeptortypen nach unterschiedlicher Affinität. PASTERNAK, der sie μ_1 und μ_2 nennt, gelingt es sogar, mit dem neuen, irreversibel an den Rezeptor bindenden Antagonisten Naltrexazon selektiv den Rezeptortyp mit hoher Affinität (μ_1) zu blockieren. Er stellt auch fest, daß Analgesie den μ_1 - Rezeptor zuzuordnen ist, Atemdepression jedoch einem anderen Rezeptor.

LORD et al. (100) kommen zu dem Ergebnis, daß die beiden Präparationen, die am häufigsten für Opiat-Bioassays ver-

wendet werden - nämlich Meerschweinchendarm und Mäusesamenleiter - unterschiedliche Rezeptorpopulationen aufweisen.

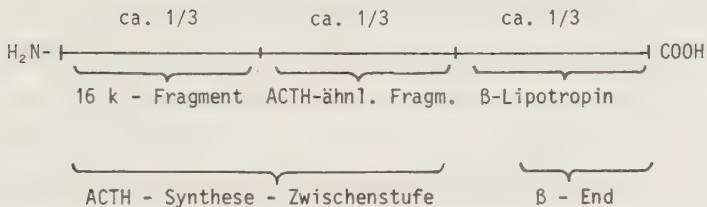
Mehrere Untersuchungen legen die Vermutung nahe, daß ein Opiatrezeptor in zwei verschiedenen Konformationen vorliegen kann (129, 149). Hohe Na^+ -Konzentrationen im Untersuchungsmedium schwächen Agonisten um das 12- bis 60-fache im Verdrängungsversuch gegen Naloxon, während reine Antagonisten wie Naloxon mit und ohne Na^+ -Ionen gleich stark waren. Die Bindung von radioaktiv markierten Antagonisten wurde durch Zugabe von Na^+ -Ionen um 60 % erhöht, die der Agonisten nahm auf ein Fünftel ab. Partielle Agonisten / Antagonisten liegen dazwischen. Dieser " Na^+ -Test" wird bereits routinemäßig zur Differenzierung von Agonisten- bzw. Antagonisteneigenschaften von Opiaten verwendet (146). Es wird auch eine Heterogenität der Rezeptoren auf der Stufe des "second messenger", also der intrazellulären Antwort auf eine Reaktion zwischen Effektor und Rezeptor, diskutiert (54).

2.3 Herkunft und Synthese der Endorphine

In mehreren Studien wurde festgestellt, daß der Beta - Lipotropinspiegel und der ACTH-Spiegel (AdrenoCorticoTropes Hormon) im Blut miteinander korrelieren (3, 38, 49, 50, 56, 123, 165). MAINS und Mitarbeiter (102) bestätigten 1977 die Hypothese einer gemeinsamen Vorstufe durch den Nachweis eines Moleküls in Mäu-

sehypophysen - Tumorzellen, das sowohl auf Antisera gegen Endorphine, als auch gegen adrenocorticotropes Hormon (ACTH) ansprach (siehe auch 140).

So ergab sich folgendes Bild einer gemeinsamen Vorstufe (nach EIPPER und MAINS (29)):



In der COOH - Hälfte ist außerdem eine Oligosaccharidkette abgehängt.

Abbildung 3: Gemeinsame Vorstufe von ACTH, (Adrenocorticotropes Hormon) β - LPH (Beta - Lipotropin) und β - End (Beta - Endorphin): "Pro-Opiocortin".

Vermutlich werden zumindest die langkettigen Endorphine zusammen mit ACTH in der Hypophyse synthetisiert und ins Blut ausgeschüttet, auch gibt es Hinweise auf einen gemeinsamen Regelmechanismus für beide Peptide (50, 134).

Für diesen Sachverhalt spricht auch, daß ACTH, β - Lipotro-

pin und β - Endorphin in den gleichen Zellen der Hypophyse gespeichert werden, die sich in größerer Zahl in deren Vorder- und Mittellappen befinden (13, 107, 171).

Da jedoch eine Hypophysektomie auch über einen längeren Zeitraum nicht zu einer Senkung der Endorphinspiegel in der Cerebrospinalflüssigkeit und im Gehirn führt, postuliert man zumindest eine weitere Quelle für Endorphine im Gehirn (50). JEFFCOATE et al. (68) fanden β - Endorphin auch in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF), wenn pathologisch kein LPH oder ACTH (hypophysäre oder hypothalamische Erkrankung) produziert wird.

Dafür spricht auch, daß Beta - Endorphin die Blut-Hirnschranke nicht in genügend hoher Konzentration bzw. in intakter Struktur überwinden kann (50). Einen weiteren Hinweis auf eine Endorphinsynthese unabhängig von der Hypophyse liefert die Untersuchung von KRIEGER und LIOTTA (79), die nach Zerstörung des Nucleus arcuatus merklich verringerte ACTH - und Endorphinspiegel im Hypothalamus und anderen Gehirnregionen fanden. Dabei waren keine Veränderungen in der Hypophyse oder im Plasma zu beobachten.

Die Herkunft der Enkephaline ist ungeklärt, jedoch spricht vieles für eine eigenständige Synthese, die nichts mit der Synthese der langkettigen Endorphine zu tun hat (17, 20, 73, 86, 106, 120).

2.4 Endorphine und künstliche Analoga

Außer den bisher erwähnten Endorphinen wurden noch mehrere andere entdeckt, von denen vor allem das Ende 1979 entdeckte Dynorphin größeres Aufsehen erregte (43, 46, 122).

Dynorphin ist ein Peptid mit zehn Aminosäuren, das die Aminosäuresequenz von Leucin - Enkephalin enthält.

Das postulierte Analogon von Beta - Endorphin mit der Sequenz von Leucin - Enkephalin wurde ebenfalls isoliert (125) und nach künstlicher Herstellung auf seine Wirksamkeit untersucht (126).

Der schnelle Abbau mancher Endorphine, insbesondere der Enkephaline, im Körper führte dazu, daß nach Analoga gesucht wurde, die stabiler waren und trotzdem mindestens soviel Opiataktivität aufweisen wie die natürlichen. COY et al. testeten mit D - Aminosäuren substituierte Met - Enkephalin - Analoga und fanden heraus, daß $[D-Ala^2]$ - Met - Enkephalin und dessen Amid die wirksamsten waren (11). Auch PERT et al. synthetisierten etwa zur gleichen Zeit $[D-Ala^2]$ - Met - Enkephalinamid und stellten außer der starken und langen Wirksamkeit Unempfindlichkeit gegenüber enzymatischem Abbau im Gehirn fest (130). Allerdings konnte bei intravenöser Gabe keine Wirksamkeit festgestellt werden, was zu der Annahme führte, daß das Pentapeptid die Blut-Hirnschranke nicht überwinden kann (130).

FK - 33824, ein Analogon von Methionin - Enkephalin wirkt im Gehirn 30 000 mal so stark wie die Enkephaline und zeigt auch

bei parenteraler und sogar bei oraler Verabreichung analgetische Wirksamkeit. Es wurde bereits an Menschen erprobt. FK - 33824 erzeugt auch Toleranz und Abhängigkeit, allerdings - im Verhältnis zur analgetischen Wirksamkeit - weniger als konventionelle Opiate (146).

SKF 10,047 ist ein künstliches Opiat, dem wegen seiner spezifischen Wirkung nach MARTIN et al. (103) eine spezielle Untergruppe von Opiatrezeptoren zugeordnet wird: die σ - Rezeptoren.

SKF 10,047 erhöht Puls- und Atemfrequenz und vermindert Reaktionen auf Schmerz. Außerdem erzeugt es unangenehme Halluzinationen und Dysphorie beim Menschen (168).

2.5 Verteilung der Endorphine im Körper

Die Verteilung der Opiatrezeptoren im Körper wurde eingehend untersucht. Rezeptoren befinden sich vor allem in der Substantia gelatinosa des Rückenmarkhinterhorns, im Hirnstamm, besonders im Periaquäduktalen Grau (PAG) und in Teilen des Limbischen Systems, zum Beispiel im Mandelkern (54). Die höchsten Rezeptorkonzentrationen wurden im Dienzephalon gefunden (122). Auch außerhalb des Nervensystems gibt es Opiatrezeptoren, vor allem im Gastrointestinaltrakt (50), aber auch in der Nebennierenrinde und in der Plazenta (122).

Endorphine sind in verschiedenen Hirnarealen nachweisbar, aber auch im Liquor, im Blut und in anderen Geweben; sie werden mit dem Urin und der Milch ausgeschieden (54).

Die höchsten Konzentrationen von Beta - Endorphin findet man in der Hypophyse (vor allem in der Adenohypophyse und in der Pars intermedia), im Zentralnervensystem sind die höchsten Konzentrationen im Hypothalamus (Nucleus praeopticus, Nucleus paraventricularis und Eminencia mediana), aber auch im Periaquäduktalen Grau (PAG), Suprachiasmaticus, Locus coeruleus, Corpus amygdaloideus, Zona incerta und Habenula (122).

Die Konzentrationen der Enkephaline sind im Gehirn höher als in der Hypophyse. Man findet sie in den verschiedensten Hirnarealen, die höchsten Konzentrationen fand man im Hypothalamus, dem Globus pallidus, dem Nucleus accumbens und dem Putamen. Die Verteilung der beiden Peptide überlappt sich, ist aber nicht in allen Fällen identisch. Beide Peptide werden auch im Hinterhorn des Rückenmarks gefunden (122). Da die Verteilung der Opiatrezeptoren und die der beiden Enkephaline eng miteinander korrelieren, sich aber größtenteils von der von Beta - Endorphin unterscheidet, ist anzunehmen, daß sie unterschiedliche Funktion haben (147).

Die Art der Verteilung läßt bereits auf eine vielfältige und komplizierte physiologische Bedeutung der endogenen Opiate schließen.

2.6. Physiologische Bedeutung des Opiatsystems

2.6.1 Endorphine und Neurotransmitter / Neuromodulatoren

Die neurophysiologische Rolle des Endorphinsystems dürfte auf der Stufe von Neuroregulatoren - also Neurotransmittern bzw. Neuromodulatoren - zu suchen sein.

Während die Enkephaline in Verteilung und biologischen Eigenschaften am ehesten die Bedingungen für einen Neurotransmitter erfüllen, scheint Beta - Endorphin - zumindest im Gehirn - die Rolle eines Neuromodulators zu übernehmen (80, 137). In dieses Bild paßt auch die Wirkung von Na^+ - Ionen auf das Opiatsystem. Natrium kann als allosterischer Effektor zur Erhöhung der Affinität für Antagonisten am Opiatrezeptor angesehen werden (4).

Es wird angenommen, daß das Endorphin-Neuronensystem im Gegensatz zu anderen Neuronensystemen sich normalerweise im Ruhestadium befindet und begründet damit, daß bei Normalpersonen keine bemerkenswerten Erscheinungen nach Gabe des Antagonisten Naloxon auftreten (45).

Es wurden eine Reihe von Wechselwirkungen von Opiaten mit anderen Neuronensystemen entdeckt, vor allem die mit Dopamin und Serotonin sind hier zu erwähnen. Bei den Ergebnissen dieser Untersuchungen ist noch nicht eindeutig geklärt, ob es sich um eine primär pharmakologische Beeinflussung oder um einen biologischen Vorgang handelt. Am längsten bekannt sind die Wechselwirkungen zwischen dem Opiat - und dem Dopaminsystem. Viele experimentelle Ergebnisse weisen auf einen Zusammenhang hin (16, 40, 95, 97, 98, 99).

Beispielsweise blockieren Medikamente, die die Dopamintätigkeit erhöhen, die typische, durch Beta - Endorphin induzierte Prolaktinfreisetzung und Drogen, die die Dopamintätigkeit beeinträchtigen, potenzieren den Effekt (97).

In einer anderen Untersuchung wurde auch gezeigt, daß die übliche, Alpha - Methyl - Tyrosin - induzierte Abnahme von Dopamin im Hypothalamus durch intracisternale Verabreichung von β - Endorphin abgeschwächt wurde (98). Bereits 1976 berichteten LOH und Mitarbeiter von einer Blockierung der Dopaminfreisetzung im Striatum durch Injektionen von β - Endorphin und Met - Enkephalin (95).

Auch eine Beeinflussung des Serotoninsystems ist schon längere Zeit bekannt; so stimuliert beispielsweise β - Endorphin die Freisetzung und den Umsatz von Serotonin in Ratten (96), erhöht die Serotoninspiegel im Hypothalamus und im Hirnstamm und erniedrigt ihn im Hippocampus (97). Die Effekte kehren sich in β - Endorphin - toleranten Ratten genau um (97).

Wechselwirkungen mit dem cholinergen System sind ebenfalls bekannt(69, 78). So blockieren Met - und Leu - Enkephalin naloxonreversibel die Acetylcholinfreisetzung in Ratten (69). Die Noradrenalinfreisetzung wird ebenfalls von den Enkephalinen blockiert (78). In lichtmikroskopischen Studien ergaben sich mehrere Anhaltspunkte für eine Interaktion des Opiat-systems mit dem Noradrenalinssystem (170).

Auch andere Neuropeptide werden durch das Opiatsystem beeinflusst, wie etwa Cholecystokinin, Somatostatin, Neurotensin und Substanz P (108).

2.6.2 Analgesie

Die bereits erwähnten Areale des Zentralnervensystems mit hoher Opiatrezeptorendichte (und parallel meist auch mit hohem Endorphinspiegel) wie die Substantia gelatinosa des Rückenmarks, des Periaquäduktalen Grau des Hirnstammes und Teilen des Limbischen Systems wie dem Mandelkern sind für das Schmerzgeschehen von großer Bedeutung, so daß eine Beteiligung des Endorphinsystems an der Verarbeitung von Schmerzwahrnehmungen sehr wahrscheinlich ist. Die Erforschung der Wirkungsmechanismen nimmt in der Literatur breiten Raum ein (z. B. 19, 62, 94, 127, 147).

Die starke Forschungstätigkeit auf diesem Gebiet ist wohl auch nicht zuletzt auf die Hoffnung zurückzuführen, unter den endogenen morphinomimetischen Substanzen ein starkes Analgetikum ohne Suchtgefahr zu finden (147). Jedoch wurde durch eine Reihe von Untersuchungen gezeigt, daß sich das Abhängigkeitspotential der Endorphine nicht grundsätzlich von dem der exogenen Opiate unterscheidet (54).

Daß die Gabe von stabilen Endorphinen sogar zu Kreuztoleranz gegenüber Morphinum führt und Entzugserscheinungen aufheben kann, zeigt deutlich, daß dabei die gleichen Me-

chanismen ablaufen (131).

Es besteht jedoch die Möglichkeit, daß synthetische endorphinähnliche Substanzen entwickelt werden, die starke analgetische Wirkung bei geringem Suchtpotential aufweisen.

Diese Spekulation stützt sich vor allem auf die Vermutung, daß es verschiedene Arten von Opiatrezeptoren gibt, von denen eine für die analgetische Wirkung, eine andere für die Entwicklung der Opiatabhängigkeit verantwortlich und somit selektiv auszuschalten ist (66). Ein wichtiger Erfolg auf diesem Gebiet gelang bereits 1954. LASAGNA und BEECHER (83) erkannten in den partiellen Opiatantagonisten Nalorphin ein starkes Analgetikum, das bei Tier und Mensch keinerlei Abhängigkeit erzeugte. Allerdings stellte sich heraus, daß es in therapeutischen Dosen zu Dysphorien und psychotomimetischen Effekten führte.

Pentazozin ist ein weiteres stark analgetisch wirkendes Opiat ohne Suchtgefahr. Dysphorische und psychotomimetische Effekte treten erst bei höherer Dosierung auf (146).

Zu einer Aktivierung des Endorphinsystems könnte es auch bei der Analgesie durch Akupunktur kommen; es konnte eine Erhöhung der Endorphinspiegel während akupunkturbedingter Analgesie nachgewiesen werden (122), Naloxon schwächt akupunkturbedingte Analgesie ab (54).

2.6.3 Streß

Man hat herausgefunden, daß Streß zu einer Ausschüttung von endogenen Opiaten führt. In einem Versuch mit Sportlern fand man, daß während einer körperlichen Anstrengung β - Endorphin zusammen mit ACTH aus der Hypophyse ins periphere Blut abgegeben wird (38).

In einem Tierversuch an Ratten mit verschiedenen Streßarten konnte darüberhinaus nachgewiesen werden, daß die erwähnte Streßantwort durch Hypophysektomie verhindert werden kann und durch Adrenalektomie verstärkt wird (50).

Auf eine Beteiligung der Nebenniere weisen auch die Untersuchungen von VIVEROS (161) hin: er fand heraus, daß Formen von Streß, die naloxonreversible Analgesie erzeugen, auch eine große Nebennierenmarkssekretion erzeugen. Er folgerte daraus, daß endogene Opiate zusammen mit anderen Transmittern unter anderem im Nebennierenmark freigesetzt werden.

FERRI (36) fand, daß die Streß-induzierte Freisetzung von Corticosteron durch Naloxon blockiert werden kann, Naloxon jedoch den normalen Corticosteronspiegel im Blut nicht beeinflusst.

J. ROSSIER et al. (138) stellten fest, daß Naloxon die streßbedingte Freisetzung von β - Endorphin noch potenzierete und erklärten sich das durch eine Verstärkung der streßbedingten Schmerzwahrnehmung unter Naloxoneinfluß. Auch in dieser Untersuchung ergab sich kein signifikanter Effekt von Naloxon auf den Normalspiegel von β - Endorphin.

2.6.4 Andere physiologische Aspekte

Bei einer Reihe von physiologischen Abläufen gibt es Hinweise für eine Beteiligung des Opiatsystems. Es sollten hier nur einige angesprochen werden.

Die von Morphinum bekannten physiologischen Effekte wurden mit Hilfe von Endorphinen und deren Antagonisten eingehender untersucht (121, 122), wie zum Beispiel Atemdepression oder Hypothermie. Auch bei der Regulation der Pulsfrequenz und des Blutdruckes (37, 40) spielt das Opiatsystem eine Rolle.

Aus Tierversuchen ist auch schon längere Zeit der Einfluß von Opiaten auf Appetit und Nahrungsaufnahme bekannt (121). Jetzt wurde bestätigt, daß auch bei Menschen Naloxon die Nahrungsaufnahme dosisabhängig verringert, ohne jedoch subjektive Eindrücke wie Appetit, Hunger, Durst oder Sättigungsgefühl zu verändern (157).

Auch der Zusammenhang zwischen Lernen und Gedächtnis und dem Opiatsystem wird eingehend untersucht, jedoch gibt es hier sehr unterschiedliche und nicht miteinander in Deckung zu bringende Ergebnisse (122).

Das Alter der Versuchstiere scheint einen Einfluß auf die Reaktionen zu haben, wie es beispielsweise bei der Untersuchung der Atemdepression oder des Lernverhaltens auffiel (122). Eine mögliche Ursache dafür könnte eine anfänglich unvollständig entwickelte Blut-Hirnschranke (122) oder die Abnahme des Endorphingehaltes verschiedener Hirnareale mit zunehmendem Alter sein (28).

2.7 Interaktionen mit Hormonen

Da Beta - Endorphin unter anderem in der Hypophyse synthetisiert wird, jedoch die Blut - Hirschranke nicht passieren kann, ist anzunehmen, daß es selbst hormonelle Aufgaben erfüllt. Obwohl periphere Opiatrezeptoren bekannt sind, ist nicht geklärt, wo das eigentliche Erfolgsorgan des im Blut zirkulierenden Beta - Endorphins zu suchen ist (146). Eine Reihe von Forschern beschäftigt sich mit der Wirkung von Opiaten und deren Antagonisten auf andere Hormone. Auf den Zusammenhang zwischen Beta - Endorphin und ACTH - Spiegel im Blut wurde bereits hingewiesen (siehe Abschnitt 2.3)

Die am meisten untersuchte Interaktion ist die Freisetzung von Prolaktin durch Opiate. Dieser Sachverhalt wurde sowohl für Beta - Endorphin (50, 85) und FK 33 - 824 als auch für die Alkaloide Morphin und Heroin nachgewiesen (122).

Dagegen wird nach Verabreichung von Naloxon nicht die erwartete Erniedrigung des Prolaktin - Plasmaspiegels gefunden. Nur RUBIN (139) kommt zu diesem Ergebnis, viele andere (26, 47, 64, 82, 109, 110, 113, 164) konnten keinen Effekt von Naloxon auf den Prolaktinspiegel feststellen.

Obwohl eine Beta - Endorphingabe den Cortisol - Plasmaspiegel nicht beeinflußt (18, 72), kann eine Wechselwirkung mit dem Opiatsystem angenommen werden. Eine Reihe von Untersuchungen konnte nämlich eine Erhöhung des Plasma - Cortisolspiegels nach Gabe von Naloxon nachweisen (26, 34, 71, 109, 113, 164).

Umgekehrt sind die Verhältnisse beim Einfluß auf HGH (Human Growth Hormone, Wachstumshormon):

während von mehreren opioidartigen Substanzen Stimulierung der Freisetzung beschrieben wird, zeigt Naloxon meist keinen Effekt (122).

Interaktionen des Opiatsystems mit anderen Hormonen wurden ebenfalls eingehend untersucht, so zum Beispiel mit Luteinisierendem Hormon, Vasopressin, Östradiol, Testosteron, TSH (Thyroid - Stimulierendes Hormon) und Insulin (122).

2.8 Naloxon

Naloxon (N-Allyl-Noroxymorphon, Handelsname Narcan, Formel siehe Abb. 4) ist der am längsten bekannte Opiatantagonist ohne agonistische Aktivität.

Obwohl die Struktur dem Morphinum sehr ähnlich ist, erzeugt Naloxon weder Toleranz noch Abhängigkeit (67).

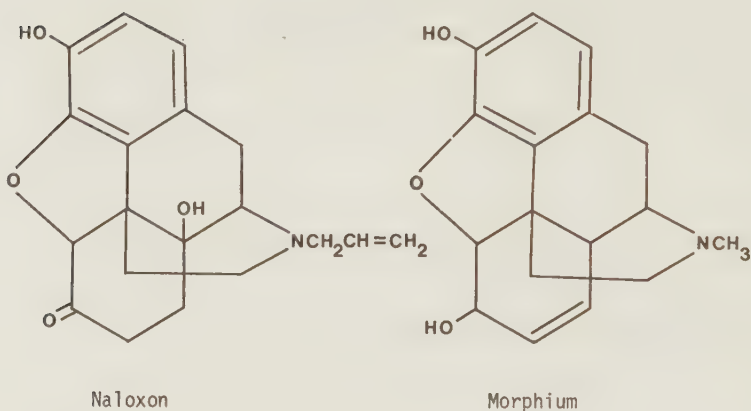


Abbildung 4: Die Formel von Naloxon, zum Vergleich dazu die Formel von Morphinum.

Naloxon ist ein kompetitiver Antagonist am Opiatrezeptor. Das heißt, es vermag die Bindung von Opiatagonisten zu verhindern bzw. zu lösen, verursacht aber selbst keine physiologische Folgereaktion (104). Andererseits kann es aber durch eine höhere Agonistenkonzentration wieder vom Rezeptor verdrängt werden.

Naloxon wird verwendet zur Behandlung einer Opiat-Überdosis, zur Aufhebung einer narkotischen Analgesie - insbesondere bei Neugeborenen nach Behandlung der Mutter -, ferner zur Diagnose eines Komas unbekannten Ursprungs und zur Behandlungsunterstützung bei Opiatsucht (53, 104).

Darüberhinaus ist Naloxon inzwischen in der Erforschung des Opiatsystems unentbehrlich geworden.

Bereits eine Dosis von 0,4 Milligramm reicht aus, um ein opiatinduziertes Koma aufzuheben oder bei Opiatabhängigen heftige Entzugserscheinungen auszulösen (104).

Naloxon gelangt auch bei subkutaner oder intramuskulärer Injektion schnell in den Kreislauf und überwindet ohne weiteres die Blut-Hirnschranke, so daß die Wirkung sehr schnell einsetzt (104).

Naloxon ist sicher und gut verträglich. Dosierungen bis zu 90 Milligramm pro Tag, bei oraler Verabreichung sogar bis zu 3000 Milligramm pro Tag über einen Zeitraum von 2 - 9 Wochen hatte keine subjektiven und objektiven Nebenwirkungen; Blutdruck, Puls, Atmung, Temperatur und Körpergewicht wurden nicht verändert (67, 74, 174).

In jüngeren Untersuchungen wurde - allerdings bei Dosen bis zu vier Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht (entspricht 280 mg beim üblichen Durchschnittswert von 70 kg) - nach Naloxoninjektion bei Normalpersonen unter anderem Reizbarkeit, Angst, Dysphorie, Erhöhung der Atemfrequenz und des Blutdruckes beobachtet (22)

2.9 Bedeutung der Endorphine für die Psychiatrie

2.9.1 Allgemeines

Obwohl Morphinum eines der Pharmaka mit der längsten Geschichte in der Medizin ist, gibt es keine gesicherten Befunde für irgendeine spezifische Wirkung auf psychische Erkrankungen (101).

Die jüngere Geschichte von Opiaten in der Psychiatrie geht auf die Entdeckung der Endorphine zurück.

Die Spekulationen über die Funktion dieser Substanzgruppe im menschlichen Körper schloß auch psychiatrische Fragestellungen ein und war Auslöser für eine rasch anwachsende Zahl von Untersuchungen eines möglichen Zusammenhangs. Die Hypothese, wonach psychiatrische Erkrankungen, insbesondere Psychosen, mit einer Störung des Endorphin-Stoffwechsels assoziiert sind, stützt sich auf folgende Argumente:

- a) Die psychotrope - insbesondere die euphorisierende und halluzinogene - Wirkung der Opiate bekam mit der Entdeckung körpereigener Opiate ein neues Gewicht für die Pathophysiologie des Gehirns (62, 158). Auch die Art der durch Morphinum ausgelösten Analgesie muß hier erwähnt werden: es handelt sich nicht um bloße Schmerzausschaltung, sondern um ein "emotionales Abrücken" von der Schmerzwahrnehmung (45, 146).

- b) Das Verteilungsmuster von Opiaten und Opiatrezeptoren im Gehirn (siehe Abschnitt 2.5) insbesondere deren höchste Konzentrationen im limbischen System, also den Hirnrealen mit großer Bedeutung für die Regulation von Affekt, Antrieb und Emotion, spricht für eine Beteiligung des Opiatsystems an diesem Geschehen.

- c) In Tierexperimenten wurde die Wirkung von Endorphinen bei intraventrikulären Injektionen und bei Mikroinjektionen ins PAG (Periaquäduktales Grau) getestet. Zwei unabhängige Gruppen kamen zu ähnlichen Ergebnissen, die sie jedoch völlig konträr interpretierten (12, 65, 141). Während die Gruppe um BLOOM (12, 141) die Unbeweglichkeit und Muskelstarrheit der Ratten als katatonieähnlich bezeichnete und damit eine Parallele zwischen Überschuß an β - Endorphin und Schizophrenie zog, interpretierten JAQUET und MARKS (65) die Symptome als Sedation und Katalepsie und betonten die Ähnlichkeit mit einer Neuroleptika-Wirkung.

- d) Die enge funktionale Verknüpfung dopaminerger bzw. noradrenerger und endorphiner Neuronensysteme wurde durch viele Versuche belegt (siehe Abschnitt 2.6.1)

Die Dopamin / Noradrenalin-Hypothese der Schizophrenie steht nicht im Widerspruch zur "Endorphin-Hypothese" (133, 148, siehe auch Abschnitt 2.8.2).

Die Bedeutung der Endorphine in der Psychiatrie erschöpft sich nicht in der pharmakopsychiatrischen Erforschung der Schizophrenie, sondern erstreckt sich auch auf andere psychiatrische Erkrankungen.

Es gibt viele Untersuchungen über eine Beteiligung des Opiatsystems an Manie und depressiven Psychosen.

So fanden beispielsweise LINDSTRÖM et al. (91) und TERENIUS et al. (153) eine Erhöhung einer Endorphinfraktion im Liquor von manisch-depressiven Patienten während der manischen Phase und ein Absinken des Spiegels während der normalen bzw. depressiven Phase.

Die abnorm hohen Werte der Fraktion I (Sephadex-Gelchromatographie) in der Arbeit von TERENIUS et al. wurden ursprünglich dem β -Endorphin zugeschrieben, später wurde jedoch festgestellt, daß β -Endorphin und Fraktion I nicht identisch sind (32, 155).

ANGST et al. (5) injizierten manisch-depressiven Patienten zehn mg β -Endorphin intravenös und lösten damit einen Umschwung von der depressiven in die manische Phase aus. Die Studie war allerdings nicht doppelblind und nicht systematisch placebokontrolliert.

Auch an der psychotropen Wirkung von Alkohol (Äthanol)

scheint das Opiatsystem beteiligt zu sein und zwar sowohl an den toxischen Erscheinungen (6) - sie scheinen naloxon-reversibel zu sein - als auch an der Entwicklung von Alkoholsucht (24).

2.9.2 Die Endorphin-Hypothese der Schizophrenie

Die vorherrschende biochemische Theorie der Schizophrenie war in den letzten zehn Jahren die Dopamin-Hypothese (53). In Analogie zur Erforschung des Opiatsystems gab es auch hier widersprüchliche Ergebnisse und reproduzierbar gelangten nur indirekte pharmakologische Versuchsansätze. Für eine erhöhte Dopaminaktivität bei schizophrenen Patienten sprachen Versuche mit indirekten Dopamin-Agonisten (z. B. Amphetamine) und therapeutische Effekte mit Dopaminantagonisten; alle bekannten Antipsychotika sind Dopaminantagonisten (7).

Außerdem können Amphetamine psychoseähnliche paranoide Zustände erzeugen (7). Die am besten reproduzierbare Unterstützung der Dopamin-Hypothese ist der Nachweis einer deutlich verminderten Monoaminoxidase-Aktivität (MAO, ein Dopamin abbauendes Enzym) bei chronisch schizophrenen Patienten. Einen Überblick über die Studien zu dieser Hypothese gibt ein Artikel von JOHN L. HARACZ (53).

Eine andere Hypothese versucht Schizophrenie durch Anwesenheit eines endogenen Psychotogenes zu erklären, also eines

psychose-erzeugenden Neuroregulators, der nur in schizophrenen Patienten in dieser Form oder in dieser Konzentration vorhanden ist. Die Hypothese stützt sich auf die Existenz exogener Psychotogene und Halluzinogene wie etwa Meskalin oder LSD (Lysergsäurediäthylamid); häufig handelt es sich hier um Methylierungsprodukte bekannter Neuroregulatoren. Klinische Untersuchungen in dieser Richtung waren allerdings weniger erfolgreich (7).

Die ersten Denkanstöße für die Entwicklung einer Endorphinhypothese der Schizophrenie wurden bereits in Abschnitt 2.9.1 aufgezählt; es waren jedoch vor allem die Verhaltensbeobachtungen an Ratten nach Endorphingabe (12, 65, 141), die zur Entwicklung neuer Spekulationen führte und die folgenden Studien in zwei gegensätzliche Richtungen führte. Nach den Untersuchungen von BLOOM et al. (12, 141) sollte Schizophrenie durch eine erhöhte Aktivität des Endorphinsystems verursacht werden - sei es nun durch erhöhte Spiegel von Endorphinen in bestimmten Gehirnregionen, durch Synthesen abnormer Peptide (42) oder durch Erhöhung der Empfindlichkeit bzw. Vermehrung der Opiatrezeptoren. Dieser Endorphinhypothese wurde allgemein mehr klinische Beachtung geschenkt (101).

Die alternative Hypothese, gestützt auf die Tierversuche von JAQUET und MARKS (65) betrachtet die Endorphine als "endogene neuroleptikaartige Peptide" und führt Schizophrenie auf

deren Mangel bzw. mangelnde Funktion zurück.

Sie wurde von DE WIED et al. (172) 1978 durch Versuche über das Vermeidungsverhalten von Ratten bei Gabe von $[Des-Tyr^1]$ - γ - Endorphin weiter unterstützt.

VERHOEVEN et al. (159) verabreichte daraufhin therapieresistenten Schizophrenen ebenfalls $[Des-Tyr^1]$ - γ - Endorphin (intramuskulär) mit dem Erfolg einer Verminderung bzw. dem Verschwinden der psychotischen Symptome. Allerdings verhindern die Art seiner Untersuchungen (nur teilweise doppelblind) und seine spärlichen diagnostischen Angaben eine genauere Interpretation (101).

VEREBEY et al. (158) vereinen beide Richtungen zu einer gemeinsamen Endorphin-Hypothese einer "psychologischen Homöostase". In ihr können sowohl ein Überschuß an funktionsfähigem Endorphin, als auch zu wenig, klinische Erscheinungen verursachen, die den physiologischen und psychologischen Funktionen gegenübergestellt werden. Als Störungen der Homöostase werden veränderte Biosynthese und Mangel bzw. Überschuß an aktivierenden und abbauenden Enzymen angegeben. Eine Integration aller Hypothesen über eine biochemische Verursachung der Schizophrenie ermöglichen sogenannte "Balance-Hypothesen" (7, 163, 169). Schizophrenie ist demnach auf eine Störung des Gleichgewichtes zwischen Dopamin und verschiedenen anderen Neurotransmittern - unter anderem auch Acetylcholin, Serotonin und Gammaaminobutyrat (GABA) - zurückzuführen.

Diese Hypothese hätte den Vorteil, mehrere Auffassungen ohne

Widerspruch zu vereinen und könnte auch die häufig bei Patienten festgestellten unveränderten Neurotransmitterspiegel erklären. Die Spiegel dürften dann nicht absolut, sondern nur in Relation zu anderen Neurotransmittern betrachtet werden (7).

2.9.3 Endorphine im Plasma und Liquor schizophrener Patienten

Der Endorphinspiegel im Plasma von schizophrenen Patienten wurde von mehreren Gruppen untersucht (32, 33, 115, 136), fast alle fanden keinen Unterschied zum Normalspiegel, der etwa bei 2,5 fmol/ml für β -Endorphin liegt.

Lediglich BRAMBILLA et al. (15) fanden erhöhte β -Endorphinspiegel bei acht schizophrenen Patienten.

Der Einfluß einer Neuroleptikatherapie auf den Plasma-Endorphinspiegel von schizophrenen Patienten wird meist verneint (15, 39, 115), nur EMRICH et al. (33) stellten dabei eine Erhöhung fest.

WAGEMAKER und CADE (166) fanden 1977 heraus, daß Hämodialyse die Symptome einer chronischen Schizophrenie bessert und fanden im Dialysat bzw. im Plasma der Patienten ein bis dahin unbekanntes Peptid, β_H -Leu⁵-Endorphin (124), und zwar in sehr hohen Konzentrationen: mehr als 1 nM (nanomolar).

Möglicherweise handelt es sich hierbei um ein Psychotogen (siehe Abschnitt 2.9.2), das durch einen Synthesefehler entstehen könnte (119).

Den Spiegel von Endorphinen in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) von chronisch psychotischen Patienten untersuchten als erste TERENIUS et al. 1976 (153).

Sie stellten dabei erhöhte Spiegel bei vier ihrer schizophrenen Patienten fest. Die Fraktion II (Sephadex-Gelchromatographie), die hauptsächlich erhöht war, wurde später den Enkephalinen zugeordnet (155). In zwei der vier Patienten, deren Symptome sich nach Neuroleptikagabe verbesserten, nahmen parallel dazu die CSF-Endorphinwerte ab.

Zwei Jahre später führte das gleich Team eine ähnliche Untersuchung im größeren Rahmen durch und erhielt wieder ähnliche Ergebnisse (91).

DOMSCHKE et al. (27) fanden erhöhte Spiegel bei akuter Schizophrenie, jedoch nur 50 % des Normalspiegels bei chronischen Fällen.

Auch NABER et al. (114) fanden bei ihren Untersuchungen an 41 Normalpersonen und 89 psychiatrischen Patienten ohne Medikation, daß die Opiatrezeptoraktivität bei männlichen schizophrenen Patienten signifikant niedriger als bei den Kontrollpersonen waren.

EMRICH et al. (32), die eine gemischte Gruppe von akuten und chronischen Fällen von Schizophrenie und anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen auswerteten, konnten keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe feststellen.

Möglicherweise gehen die unterschiedlichen Ergebnisse auf Verschiedenheit in den Versuchsansätzen oder den Meßmethoden zu-

rück. So verwendet zum Beispiel die TERENCE-Gruppe einen Radiorezeptorassay mit einem vorausgehenden gelchromatographischen Schritt, DOMSCHKE et al. (27) und EMRICH et al. (32) einen Radioimmunoassay und NABER et al. (114) beide Arten.

Bei einigen Untersuchungen fällt auf, daß die Konzentrationen der Endorphine von psychiatrischen Patienten viel breiter gestreut sind, als die von Normalpersonen (52, 91, 136).

2.9.4 Therapeutische Wirkung von Endorphinen bei Schizophrenie

KLINE et al. untersuchten als erste die Wirkung einer Endorphingabe (0,5 - 10 mg i.v.) auf schizophrene und andere psychiatrische Patienten.

Bei drei der vier schizophrenen Patienten wurde eine Abnahme der Wahnvorstellungen und Halluzinationen beobachtet (76,77).

In den Untersuchungen von JØRGENSEN et al. (71) und NEDOPIL und ROTHER (118) wurde die Wirkung von FK 33-824 - einem synthetischen Opiat ähnlich dem Methionin-Enkephalin - auf Schizophrenie untersucht und in beiden Fällen wurde eine Abnahme der psychotischen Symptome beobachtet.

Keine der drei oben genannten Studien war allerdings doppelblind oder placebokontrolliert.

In seiner bereits in Abschnitt 2.9.2 erwähnten Untersuchung, die teilweise offen, teilweise doppelblind war, konnten VERHOEVEN et al. (159) bei chronischer Schizophrenie und

schizoaffektiven Psychosen nach Gabe von $[\text{Des-Tyr}^1]$ - γ - Endorphin Verminderung bzw. Verschwinden der psychotischen Symptome feststellen.

Die Ergebnisse der drei 1980 durchgeführten doppelblinden und placebokontrollierten Studien waren weniger spektakulär: BERGER et al. (9) und BARCHAS et al. (8) konnten zwar eine statistisch signifikante Verbesserung des BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) durch β - Endorphin - Injektion bei chronisch schizophrenen Patienten feststellen, klinisch jedoch ergaben sich keine offensichtlichen Veränderungen. GERNER et al. (42) fanden nach β - Endorphingabe keine Veränderungen ihrer schizophrenen Patienten als Gruppe und bei sechs von acht Patienten wurde eher eine Verschlechterung festgestellt.

2.9.5 Wirkung von Naloxon bei Schizophrenie

Am häufigsten wurde mit Hilfe des Opiatantagonisten Naloxon (N - allyl - noroxymorphon) (62) versucht, die Beteiligung des Opiatsystems an der Verursachung von Schizophrenie zu untersuchen.

GUNNE et al. (51) verabreichten als erste schizophrenen Patienten Naloxon und beobachteten eine Abnahme der auditiven Halluzinationen bei vier ihrer sechs Patienten.

Da diese Untersuchung nur einfach - blind durchgeführt war, wurde mehrfach versucht, die sensationellen Ergebnisse in

Autor	Jahr	Lit.	Design	Vermum	Dosis (mg 1.v.a.)	Zusatzmed.	n	Diagnose (n)	Unters.meth.	Unters.- dauer	Kurz- erg.	Einzelergebnisse
GUINNE	77	51	*	Nx	0,4	Neurolept.	6	chron. Schiz.	Selbstbeob.	8 Std.	+	Annahme d. audit. Halluz.
BERGER	81	10	***	Nx	10	7+7-Neur.	14	chron. Schiz.	NIMH	4 Std.	+	Annahme d. Halluz.
EMRICH	77	30	***	Nx	1,2-4	18 ohne	20	Schiz., 13 ak.	VBS, IMPS	6 Std.	+	Abn. d. Halluz., Wahr (VBS) Abn. d. psych. Sympt. (IMPS)
EMRICH	79	31	***	Nx	28,5	ohne	20	Schizophrenie	IMPS	7 Std.	+	Abn. d. psychot. Sympt. (IMPS)
JØRGENSEN	82	70	**	Nx	0,4	ohne	1	Schizophrenie	CPRS	24 Std.	+	zeitw. signif. Abn. d. Sympt.
LEHMANN	79	85	*/**	Nx	10	ohne	8	chron. Schiz.	BPRS	24 Std.	+	Verbesserung
PICKAR	82	132	**	Nx	0,3/kg	19+, 13- Neurolept.	32	Schizophrenie	Selbstb. Hall.	6 Std.	+	mit Neuroleptika: Besserung
WATSON	78	167	*/**	Nx	10	5+5-Neur.	11	Man. Psych.	Arztbeob. "	2 Std.	+	Verb. bei Halluz. (BPRS)
AKIL	78	2	***	Nx	10	5+6-Neur.	11	Schizophrenie	BPRS, NIMH	1,25- 1,5 Std.	+	8 Pat.: Abn. d. audit. Hall.
KLEIMANN	82	75	**	Nx	15	8+9-Neur.	17	chron. Schiz.	BPRS	2 Std.	±	mit Neurolept.: Verb.-b.-Denkstörg.
DAVIS	77	25	**	Nx	0,4-10	5+9-Neur.	14	chron. Schiz. affekt. Störg.	BPRS	1 Std.	±	ohne Neurolept.: keine Bess. Verb. in Unusual Thought Cont.
GUINNE	79	52	***	Nx	2-3 x 0,8	Neurolept.	10	Schizophrenie	Selbstb. Hall.	5 Tage	±	1 Pat.: Abn. d. Halluz.
JAMONSKY	77	63	***	Nx	1,2	Neurolept.	8	Schizophrenie	BPRS	1 Std.	-	kein Effekt
KURLAND	77	80	**	Nx	1,8	Neurolept.	12	chron. Schiz.	offen	-	-	kein Effekt
LEPIŃSKI	79	93	***	Nx	1,6	ohne	9	Schizophrenie	BPRS	1,25 Std.	-	kein Effekt
SETHI	81	142	***	Nx	0,3/kg 5.c.c.	ohne	11	Schizophrenie	BPRS, CGI	7 Std.	-	kein Effekt
VERHOEVEN	81	160	**	Nx	20 s.c.c.	Neurolept.	3	Manische Psych.	MRS	6 Std.	-	kein therap. Effekt
VOLAVKA	77	162	*	Nx	0,4	ohne	7	Schizophrenie	BPRS Hall. Sc. Manische Psych. Biegel-Murphy	24 Std.	-	kein Effekt
MELKE	77	105	offen	Nx	250 oral	ohne	5	Schizophrenie	BPRS	8 Wo.	-	kein Effekt, 2 Exacerb.
SIMPSON	77	145	*	Nx	100-800 or.	Neurolept.	6	Schizophrenie	BPRS, CGI, NOSIE	8 Wo.	-	kein Effekt
GITLIN	78	44	*	Nx	50-100 or.	2+1-Neur.	3	Schizophrenie	-	14 Tage	-	kein Effekt
GUINNE	79	52	***	Nx	2 x 50 or.	Neurolept.	10	Schizophrenie	NOSIE, CPRS	5 Tage	-	kein Effekt

Tabelle 1: Übersicht über die bisherigen Naloxon-
studien bei Schizophrenie

* einfachblind
** doppelblind
*** doppelblind, randomisiert

Nx Naloxon
Nex Naltrexon

Doppelblindstudien zu bestätigen. Das führte aber nicht zu einer eindeutigen Aufklärung des Sachverhaltes. Die Ergebnisse fielen sehr unterschiedlich aus: während einige Autoren fanden, daß Naloxon psychotische Symptome reduziert (2, 10, 30, 31, 51, 67, 70, 85, 132), konnten andere nur geringe therapeutische Effekte feststellen oder gar keinen signifikanten Unterschied zwischen Naloxon und Placebo erkennen (63, 75, 80, 93, 142, 160, 162).

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über diese im Zeitraum von 1977 - 1982 durchgeführten Studien; zum Vergleich wurden auch die Untersuchungen mit dem oral wirksamen Opiatantagonisten Naltrexon aufgeführt.

Beim Vergleich dieser Untersuchungen fallen nicht nur die gegensätzlichen Ergebnisse auf, sondern auch eine beträchtliche Heterogenität der Versuchsparameter.

Beispielsweise variiert die verabreichte Dosis Naloxon zwischen 0,4 mg und 28,5 mg. Weiterhin fällt auf, daß sieben Untersuchungen mit weniger als zehn Patienten durchgeführt wurden, eine gar nur mit einem einzigen (70). Außerdem war der Zeitraum der Verabreichung und die Beobachtungszeit sehr kurz, obwohl psychotrope Medikamente nicht immer sofort Wirkung zeigen.

3. METHODIK

3.1 Konzeption

Da bei psychiatrischen Patienten eine objektive Beurteilung naturgemäß sehr schwierig ist, wurde ein zufallskontrolliertes, doppelblindes "cross - over - design" gewählt.

Sowohl Patienten als auch die Untersucher wußten nicht, wann Verum bzw. Placebo gegeben wurde, und jeder Patient bekam sowohl Verum als auch Placebo in unbekannter Reihenfolge.

Die Patienten bekamen für je fünf Tage entweder Naloxon oder isotonische Kochsalzlösung, jeweils um acht Uhr früh.

An den Tagen eins und sechs (jeweils der erste Tag der Naloxon - bzw. Placeboadministration) erfolgte die Injektion über einen Venenkatheter, an den restlichen Tagen subkutan.

3.2 Patienten

3.2.1 Auswahl

Die widersprüchlichen Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen mit Naloxon bei schizophrenen Patienten können nicht allein durch unterschiedliche Versuchsansätze erklärt werden, sodaß die Vermutung naheliegt, daß nur Untergruppen von schizophrenen Patienten auf Naloxon ansprechen. Deshalb wurde eine möglichst heterogene Patientenpopulation gewählt, was Alter, Dauer der Krankheit, Behandlung mit Neuroleptika

und Symptomatologie betrifft. Dadurch sollten die Untergruppen identifiziert werden, auf die Naloxon günstig wirkt.

3.2.2 Einschlußkriterien / Ausschlußkriterien

Die Rahmenbedingungen waren ein Alter zwischen 18 und 55 Jahren und männliches Geschlecht. Patienten mit einer paranoiden und/oder katatonen und/oder halluzinatorischen und/oder hebephrenen Symptomatik sollten in die Untersuchung aufgenommen werden.

Patienten mit schweren körperlichen Krankheiten, mit Suchtverhalten, mit Über- und Untergewicht (30 % über bzw. 15 % unter Idealgewicht), mit allergischen Erkrankungen und mit Sprachschwierigkeiten wurden von der Untersuchung ausgeschlossen.

Ein informiertes Einverständnis in Anlehnung an KMS Nr. V 101 863 und I A 8-5/112 614 war Voraussetzung zur Aufnahme in die Untersuchung.

3.2.3 Abbruchkriterien

Bei Auftreten von schwerer körperlicher Erkrankung, pathologisch veränderten Laborbefunden, Veränderung des Blutdruckes und bei starker Verschlechterung der psychotischen Symptomatik sollte Naloxon sofort abgesetzt werden.

3.2.4 Patientenbeschreibung

An der Untersuchung nahmen zwölf männliche schizophrene Patienten mit einem Alter von 27 bis 45 Jahren (durchschnittlich 36 ± 9 Jahre) teil.

Die Diagnose wurde anhand der ICD (International Classification of Diseases) gestellt.

Alle Patienten waren in stationärer Behandlung im Bezirkskrankenhaus Regensburg.

Fünf der Patienten wurden wegen einer akuten Exacerbation einige Wochen vorher aufgenommen, die anderen sieben Patienten waren chronisch krank.

Alle waren körperlich gesund und es ergaben sich keine klinischen Hinweise auf eine endokrinologische Erkrankung oder auf eine organische Gehirnerkrankung.

Sechs der Patienten litten hauptsächlich an "positiven" schizophrenen Symptomen wie Wahnvorstellungen, Halluzinationen und Größenwahn.

Bei der anderen Hälfte der Patienten herrschten "negative" Symptome vor wie emotionale Zurückgezogenheit, affektive Abstumpfung und motorische Verlangsamung.

Die erste Krankheitsmanifestation lag 13 ± 9 Jahre zurück.

Die Patienten waren für einen Zeitraum 9 ± 8 Jahre unter Neuroleptikamedikation und 8 ± 7 Jahre stationär in Behandlung.

Alle Patienten wurden während der Untersuchung mit Neuroleptika behandelt, die einer Dosis äquivalent von 1320 ± 1090 Milligramm Chlorpromazin entsprachen.

Die Medikation der einzelnen Patienten war vor Beginn der Untersuchung für mindestens zwei Wochen konstant und wurde während der Untersuchung nicht geändert.

3.3__Dosierung

Als Dosierung wurden 10 mg Naloxon pro Tag gewählt. Ausgehend von der Tatsache, daß bereits 0,4 mg Naloxon ein opiatinduziertes Koma aufheben (104), gewährleistet diese Menge einerseits eine ausreichend lange anhaltende Wirkung und ist andererseits noch weit im Sicherheitsbereich ohne bekannte Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 2.8).

Naloxon wurde als Naloxon-Hydrochlorid verabreicht, das Dr. FERSTER, Endo-Laboratories Inc. zur Verfügung stellte.

3.4__Zusatzmedikation

Die Neuroleptikamedikation sollte während der Untersuchung unverändert beibehalten werden.

Dazu waren nur Akineton bedarfsweise bei Frühdyskinesien und Chloralduurat bei Schlafstörungen erlaubt.

3.5 Untersuchungsverfahren

Die Änderung der psychotischen Symptomatologie wurde mit BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) festgehalten.

Dieser Untersuchungsbogen erlaubt am ehesten einen Vergleich mit anderen Versuchsergebnissen; er wurde bei den bisherigen Naloxonstudien am häufigsten verwendet (siehe Tabelle 1).

Der BPRS-Bogen beinhaltet 18 Fragestellungen zum psychotischen Verhalten, auf die der Untersucher sieben verschiedene Antwortmöglichkeiten von nicht vorhanden = 1 bis extrem stark = 7 hat. Aus der Summe der Punkte ergibt sich der BPRS-Gesamtscore.

Außerdem berechnet man sogenannte "Subscores", die aus je drei bis vier Fragen des Gesamtbogens gebildet werden und Auskunft über bestimmte Teilaspekte geben:

Abkürzung	Fragen	engl. Bezeichnung	deutsche Bezeichnung
ANDP	1,2,5,9	Anxiety and Depression	Angst und Depression
ANER	3,13,16,18	Anergia	Anergie
THOT	4,8,12,15	Thought Disorder	Denkstörungen
ACTV	6,7,17	Activation	Aktivierung
HOST	10,11,14	Hostility	Feindseligkeit, Mißtrauen

Außerdem wurde Serum zur Messung des Prolaktin-, Cortisol- und β -Endorphinspiegels entnommen.

3.6 Versuchsablauf

Am ersten Tag der Untersuchung wurde den liegenden Patienten ein (peripherer) Venenkatheter in der Armbeuge bzw. dem Unterarm gelegt. Um etwa 8⁰⁰ Uhr wurde ihnen nach zufallskon-
trollierter Auswahl entweder 10 mg Naloxon in 2 ml isotoni-
scher Kochsalzlösung oder 2 ml isotonische Kochsalzlösung
als Placebo durch den Venenkatheter injiziert (Bolusinjek-
tion).

Außerdem wurde den Patienten fünf Minuten und unmittelbar vor
der Injektion, sowie 20, 40, 60 und 80 Minuten nach der In-
jektion jeweils ca. 10 ml Blut über den Venenkatheter ent-
nommen. Die Patienten waren an diesem Tage nüchtern.

Das Blut wurde in heparinisierte Röhrchen gegeben und sofort
zentrifugiert (bei 1000 g 10 Minuten lang, ungekühlte Zentri-
fuge) bzw. kurzfristig auf Eis gestellt.

Das Serum wurde als Überstand abpipettiert, und sofort bei
- 30°C eingefroren, wo es bis zur Analyse (ca. 6 Wochen später)
blieb.

Das Verhalten der Patienten wurde per "Brief Psychiatric
Rating Scale" (BPRS) um ca. 14⁰⁰ Uhr von jeweils einem von vier
Untersuchern notiert.

Der Ausgangswert (0) wurde einen Tag vorher, ebenfalls um ca.
14⁰⁰ Uhr bestimmt.

Die Basiswerte von Prolaktin, Cortisol und β -Endorphin wurden
aus dem Mittelwert von vier vor Beginn der Untersuchung ent-
nommenen Blutproben bestimmt.

Am Tag sechs wurde ebenso verfahren wie am Tag eins; die Naloxon-
Gruppe bekam ab Tag sechs Placebo und umgekehrt ("Cross-over-
design").

An den Tagen zwei, drei, vier und fünf bzw. sieben, acht, neun und zehn wurde die Injektion von Naloxon bzw. Placebo subkutan verabreicht, Blutproben wurden nicht entnommen. BPRS-Untersuchungen wurden außerdem an den Tagen zwei, drei und fünf bzw. sieben, acht und zehn durchgeführt, ebenfalls um ca. 14⁰⁰ Uhr.

Blutproben		+					+					
BPRS	+	+	+	+		+	+	+	+		+	
Patientengruppe A		x	x	x	x	x	o	o	o	o	o	
Patientengruppe B		o	o	o	o	o	x	x	x	x	x	
Art der Verabreichung		v	c	c	c	c	v	c	c	c	c	
Untersuchungstag												
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Tabelle 2: Überblick über den Versuchsablauf: in einer placebo-kontrollierten Zufalls-Doppelblindstudie wurde zwölf schizophrenen Patienten jeweils fünfmal je 10 mg Naloxon verabreicht.

- x: Naloxon 10 mg
- o: Placebo
- v: intravenöse Verabreichung
- c: subkutane Verabreichung

3.7 Bestimmung der Blutproben

In den Serum-Proben wurden jeweils doppelt die Spiegel von Prolaktin, Cortisol und β -Endorphin mittels Radioimmunoassay (RIA) bestimmt.

Das Prinzip von Radioimmunoassays beruht auf der kompetitiven Verdrängung des natürlichen Agens durch ein künstliches, radioaktiv markiertes, an der Bindung an einem spezifischen Antikörper. Nach Trennung der gebundenen radioaktiven Substanz von der ungebundenen (Ausfällung mit Aktivkohle) kann anhand von Radioaktivitätsbestimmungen der Proben in einem Tracer und Vergleich mit einer Standardlösung bekannter Konzentration die Konzentration des natürlichen Agens errechnet werden. (35, 48, 55, 57, 61, 135, 137, 173).

Die hohe Empfindlichkeit eines Radioimmunoassays und die hohe Spezifität steht allerdings einer gewissen Schwierigkeit gegenüber: die antigen-determinierende Sequenz eines Peptides ist meist nicht identisch mit der für die biologische Aktivität ausschlaggebenden. Es können also sowohl biologisch inaktive Peptide auf einen Radioimmunoassay ansprechen, als auch aktive Peptide ohne oder mit inaktiver antigendeterminierender Gruppe nicht erfaßt werden (112, 135).

Für die Bestimmung der β -Endorphinspiegel in dieser Arbeit wurde ein von der New England Nuclear Company in Boston/USA entwickelter Radioimmunoassay verwendet, dessen Antiserum in Kaninchen gegen künstliches β -Endorphin entwickelt wird (124).

Der Radioimmunoassay für die Messung des Prolaktinspiegels wurde nach der Methode von HWANG et al. (61) angewandt, der Cortisolspiegel nach FARMER et al. (35). Das Material stammte ebenfalls von der New England Nuclear Company Boston.

4. ERGEBNISSE

4.1 Psychopathologie

4.1.1 Ergebnisse BPRS

Aus den Änderungen des BPRS-Scores (Brief Psychiatric Rating Scale) ist kein Unterschied zwischen der Reaktion auf Naloxongabe und der Placebogabe zu erkennen (Abbildung 5).

Auch in den fünf BPRS-Subscores ANDP, ANER, THOT, ACTV und HOST (Abbildung 6 bis 10) ist kein Medikamenteneffekt zu erkennen.

In Abbildung 5 fällt die große interindividuelle Variationsbreite der Reaktion der Patienten auf Naloxon bzw. Placebo auf. Die Analyse der BPRS-Scores der einzelnen Patienten ergab jedoch in keinem einzigen Fall eine naloxonbezogene Änderung.

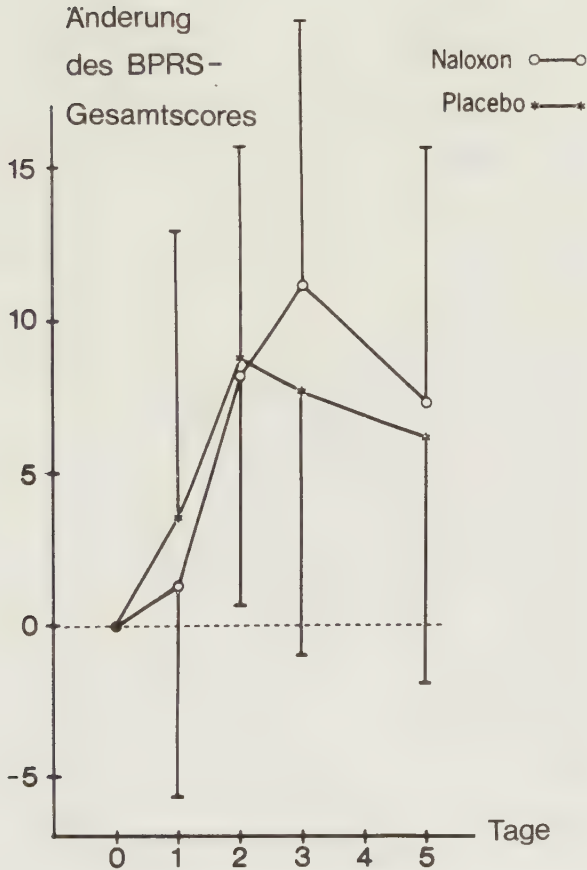


Abbildung 5: Effekte einer fünftägigen Naloxon-Behandlung (10 mg/Tag) auf das psychotische Verhalten von zwölf männlichen schizophrenen Patienten; Änderung des BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) - Gesamtscores. Eine positive Veränderung bedeutet eine Verbesserung.

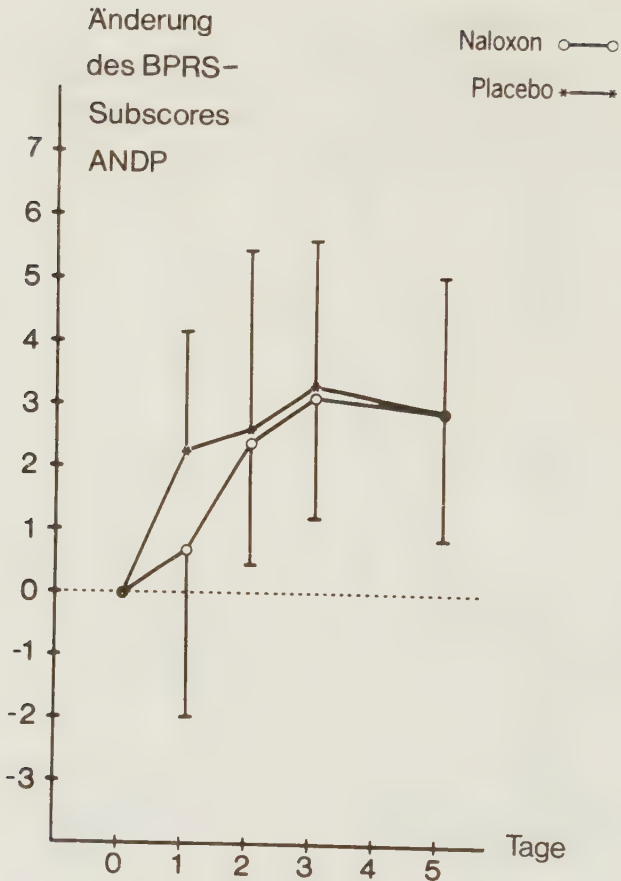


Abbildung 6: Effekte einer fünftägigen Naloxon-Behandlung (10 mg/Tag) auf das psychotische Verhalten von zwölf männlichen schizophrenen Patienten; Änderung des BPRS-Scores ANDP. (Anxiety and Depression, Angst und Depression).

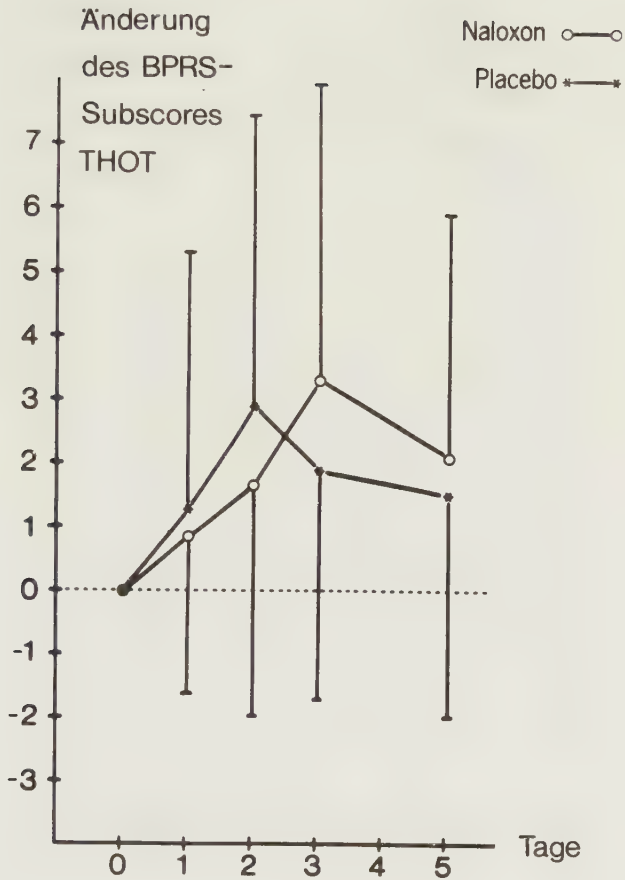


Abbildung 7: Effekte einer fünftägigen Naloxon-Behandlung (10 mg/Tag) auf das psychotische Verhalten von zwölf männlichen schizophrenen Patienten; Änderung des BPRS-Scores THOT. (Thought Disorder, Denkstörungen).

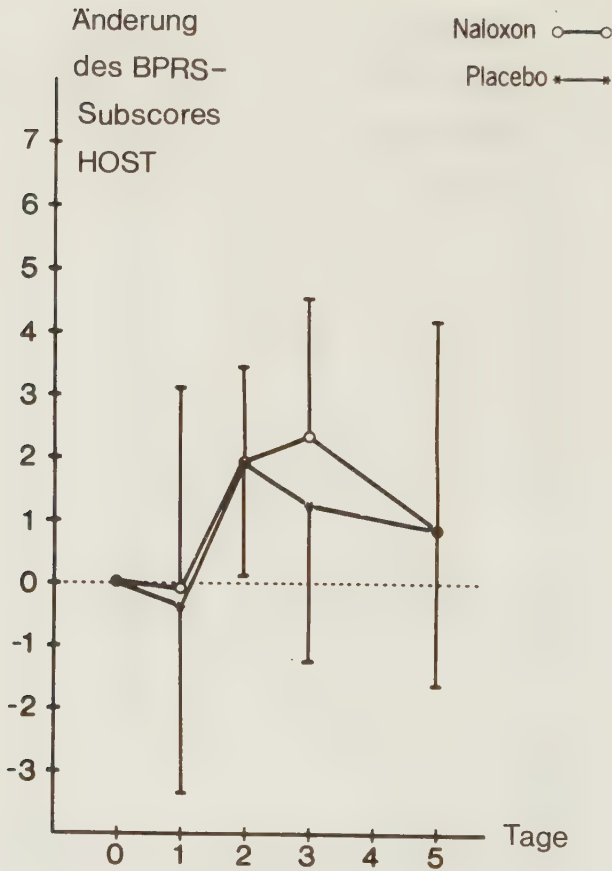


Abbildung 8: Effekte einer fünftägigen Naloxon-Behandlung (10 mg/Tag) auf das psychotische Verhalten von zwölf männlichen schizophrenen Patienten; Änderung des BPRS-Scores HOST. (Hostility, Feindseligkeit und Mißtrauen).

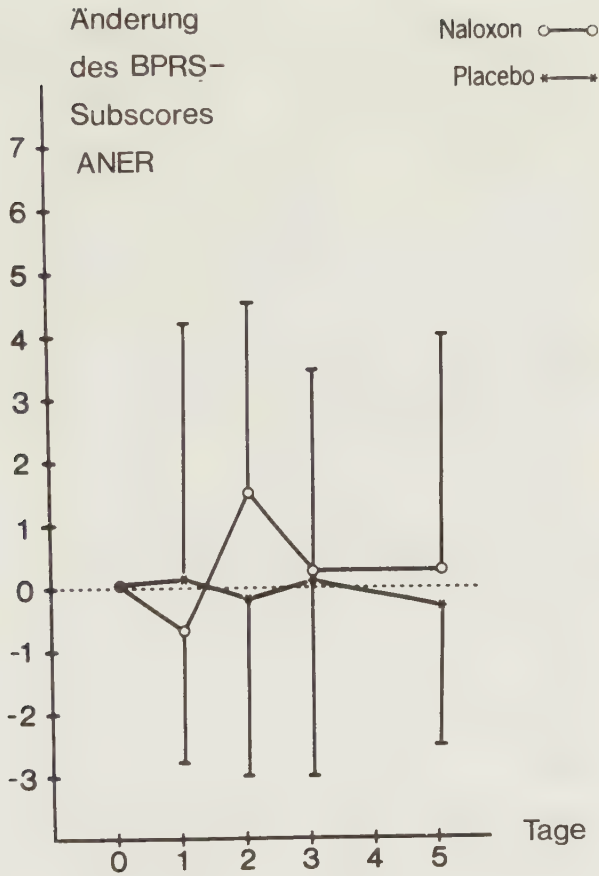


Abbildung 9: Effekte einer fünftägigen Naloxon-Behandlung
(10 mg/Tag) auf das psychotische Verhalten von
zwölf männlichen schizophrenen Patienten; An-
derung des BPRS-Scores ANER.
(Anergia, Anergie).

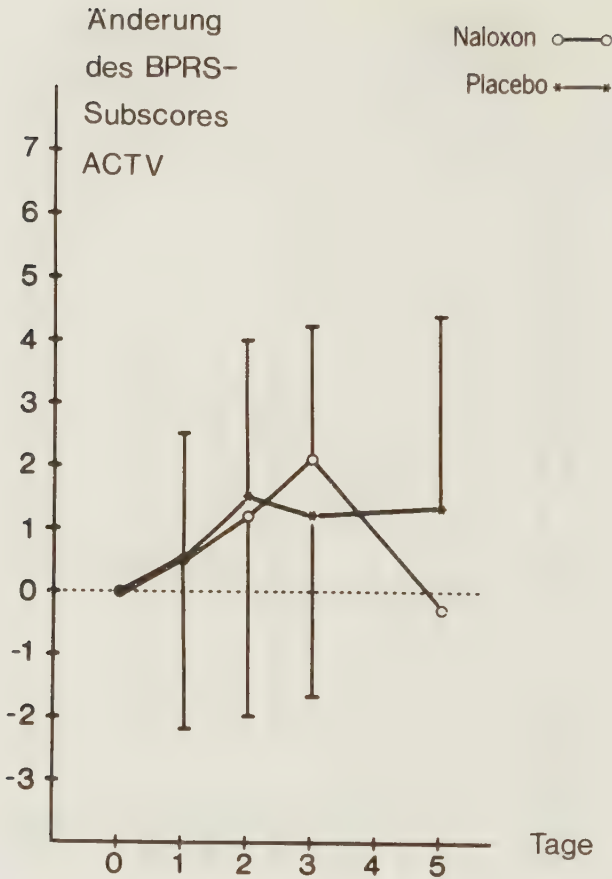


Abbildung 10: Effekte einer fünftägigen Naloxon-Behandlung (10 mg/Tag) auf das psychotische Verhalten von zwölf männlichen schizophrenen Patienten; Änderung des BPRS-Score ACTV. (Activation, Aktivierung).

4.1.2 Statistische Auswertung BPRS

Die Änderung der BPRS-Scores wurden mit Hilfe einer Doppelten Varianzanalyse (ANOVA, ANalysis Of VAriance) auf den Medikamenteneinfluß (Naloxon gegenüber Placebo) und den Zeiteinfluß (Tage 0-5) untersucht.

In keiner Untersuchung ergab sich ein signifikanter Medikamenteneinfluß (siehe Tabelle 3)

Der Zeiteinfluß war größtenteils statistisch signifikant, die Verbesserung des psychotischen Verhaltens der Patienten war jedoch klinisch nicht relevant (siehe Tabelle 3).

BPRS-Score	Medikamenteneffekt		Zeiteffekt		Medik. x Zeit- interaktion	
	F	P	F	P	F	P
TOTAL	0,04	n.s.	6,36	0,01	0,91	n.s.
THOT	0,01	n.s.	3,73	0,05	2,15	n.s.
ANDP	0,42	n.s.	6,82	0,01	1,54	n.s.
HOST	0,28	n.s.	3,87	0,05	0,37	n.s.
ANER	0,17	n.s.	1,19	n.s.	1,42	n.s.
ACTV	0,50	n.s.	2,30	n.s.	1,67	n.s.

Tabelle 3: Die Effekte von Naloxon (10 mg/Tag) bzw. Placebo-Behandlung für je 5 Tage auf die Psychopathologie von zwölf männlichen schizophrenen Patienten; Statistische Auswertung (Doppelte Varianzanalyse, ANOVA).

Abkürzungen siehe nächste Seite.

zu Tabelle 3: Erklärung der Abkürzungen

n.s.:	nicht signifikant
TOTAL:	BPRS - Gesamtscore
THOT:	BPRS - Subscore Thought Disorder; Denkstörungen
ANDP:	BPRS - Subscore Anxiety and Depression; Angst und Depression
HOST:	BPRS - Subscore Hostility; Feindseligkeit und Mißtrauen
ANER:	BPRS - Subscore Anergia; Anergie
ACTV:	BPRS - Subscore Activation; Aktivierung
F:	Varianz
P:	(Fehler-) Wahrscheinlichkeit

4.2 Neuroendokrinologie

4.2.1 Ergebnisse Neuroendokrinologie

Die Basiswerte für Prolaktin, Cortisol und β -Endorphin im Serum wurden aus einem Mittelwert von vier vor Beginn der Untersuchung entnommenen Blutproben bestimmt. Sie sind in Tabelle 4 aufgeführt. Die Werte für Cortisol und β -Endorphin lagen im Normbereich; die Prolaktinwerte waren erhöht.

Weitere Einzelheiten siehe Tabelle 4.

		Mittelwert $\pm$ SD	Bereich	Norm- bereich	Pat. außerhalb des Normbereiches
Prolaktin	ng/ml	41,2 $\pm$ 24,4	11,6 - 81,2	5 - 20	+ : 7 - : 0
Cortisol	μ g/ml	15,4 $\pm$ 4,3	9,0 - 22,7	12 - 25	+ : 0 - : 3
β -Endorphin	pg/ml	6,2 $\pm$ 1,0	4,7 - 8,3	5 - 10	+ : 0 - : 1

Tabelle 4: Basiswerte für Prolaktin-, Cortisol- und β -Endorphin-Serumspiegel von zwölf männlichen schizophrenen Patienten (Mittelwerte aus vier Blutproben vor Beginn der Naloxon- bzw. Placeboinjektion).

SD: Standardabweichung

Die Änderungen der Serumwerte von Cortisol und β -Endorphin sind auf Abbildung 11 bzw. Abbildung 12 dargestellt.

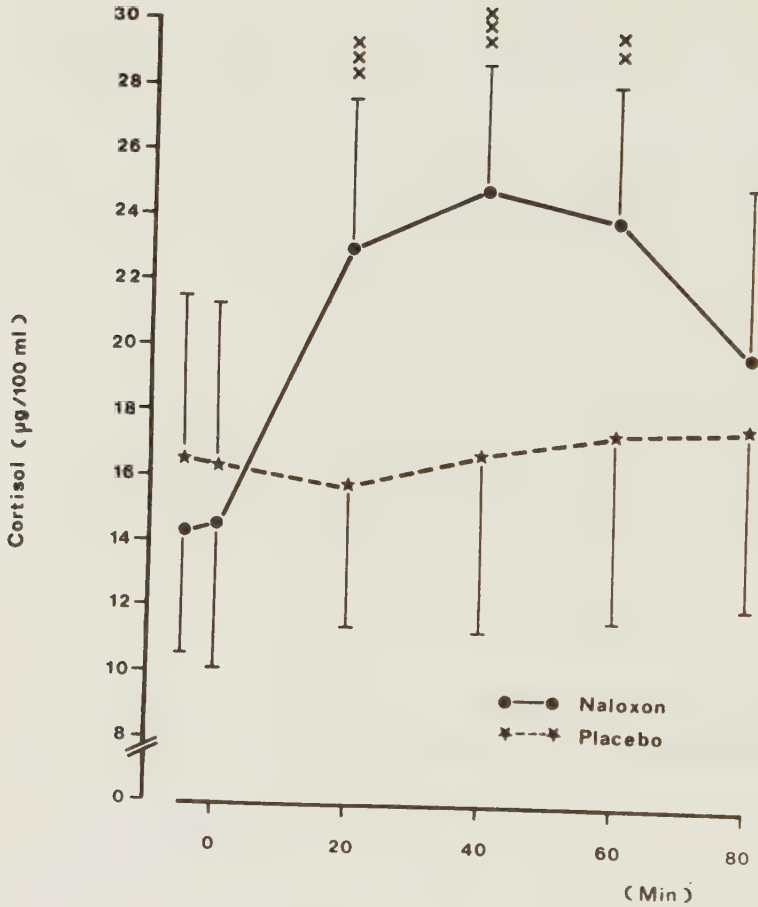


Abbildung 11: Effekte einer Injektion (intravenös)
von 10 mg Naloxon bzw. Placebo
auf den Serumspegel von Cortisol
von zwölf männlichen schizophrenen
Patienten.

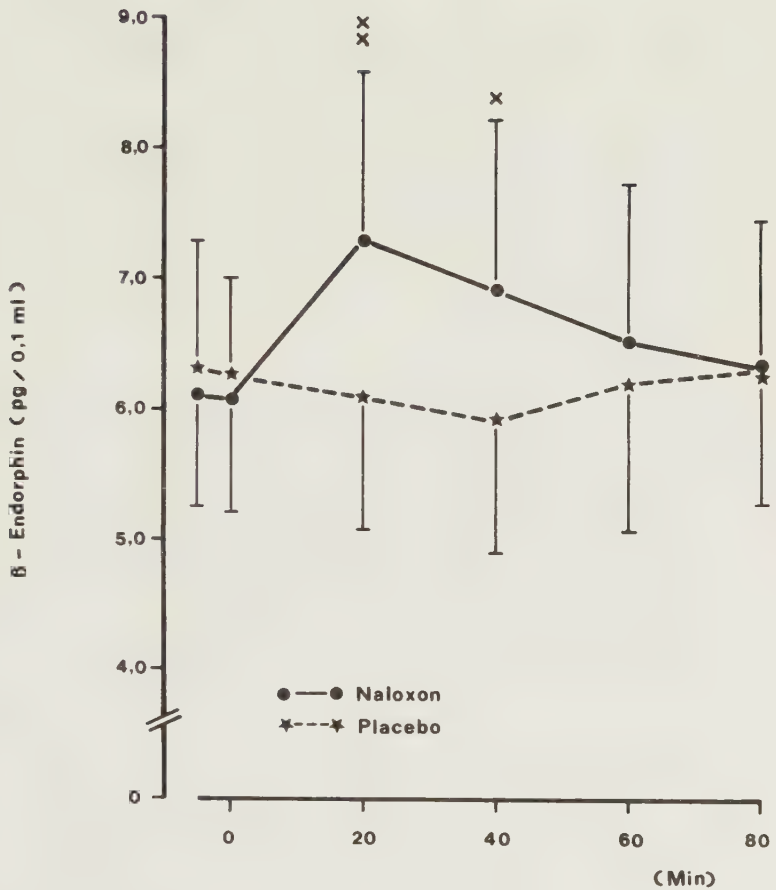


Abbildung 12: Effekte einer Injektion (intravenös) von 10 mg Naloxon bzw. Placebo auf den Serumspiegel von β -Endorphin von zwölf männlichen schizophrenen Patienten.

4.2.2 Statistische Auswertung Neuroendokrinologie

Die Abbildungen 11 und 12 zeigen die Effekte einer intravenösen Naloxoninjektion auf die Serumwerte von Cortisol und β -Endorphin der zwölf schizophrenen Patienten.

Die Doppelte Varianzanalyse ergab signifikante Effekte der Naloxoninjektion für die Serumwerte von Cortisol und von β -Endorphin und zwar sowohl für den Medikamenteneffekt, als auch für den Zeiteffekt und die Medikamenten/Zeit-Interaktion (Tabelle 5).

Für Prolaktin ergaben sich keine signifikanten Effekte.

Außerdem wurde ein zweiseitiger t-Test (nach STUDENT) durchgeführt; signifikante Erhöhungen der Naloxon-induzierten Veränderung gegenüber Placebo ergaben sich für die 20-, 40- und 60-Minutenwerte von Cortisol und für die 20- und 40-Minuten-Werte von β -Endorphin (siehe Tabelle 5).

	Doppelte Varianzanalyse						Zweiseitiger t-Test					
	Medikamenten- effekt		Zeit- effekt		Med.+Zeit- Interaktion		20 min.		40 min.		60 min.	
	F	P	F	P	F	P	t	P	t	P	t	P
Prolaktin	0,018	n.s.	0,121	n.s.	0,147	n.s.						
Cortisol	4,11	0,05	12,24	10^{-5}	15,43	10^{-5}	5,94	10^{-4}	3,64	$5 \cdot 10^{-3}$	2,92	0,0
β-Endorphin	0,86	n.s.	3,33	0,01	5,99	0,0001	3,29	0,01	2,32	$5 \cdot 10^{-2}$		n.s.

Tabelle 5: Statistische Auswertung der Effekte einer Naloxoninjektion (intravenös) auf den Prolaktin-, Cortisol- und β-Endorphin-Serumspiegel von zwölf männlichen schizophrenen Patienten.

Auf der Suche nach Zusammenhängen zwischen den verschiedenen Versuchsparametern wie zum Beispiel zwischen den Serumhormonspiegeln und der Dosierung und Dauer der neuroleptischen Therapie oder den BPRS-Werten ergab sich als einzige Korrelation der Zusammenhang zwischen Serum-Prolaktinspiegel und gegenwärtiger Neuroleptikatherapie (Korrelationsrechnung nach SPEARMAN: $r = 0,59$; $P = 0,05$).

4.3 Nebenwirkungen

Während der Naloxonverabreichung bemerkten vier Patienten eine leichte Schläfrigkeit, wie sie bei einer Dosis von 10 mg noch nicht zu erwarten waren, für Dosen von 24 mg aber beschrieben wurden (62).

5. DISKUSSION

Obwohl die Ergebnisse dieser Untersuchung entmutigend wirken könnten, so waren sie doch größtenteils wie erwartet.

Die neuroendokrinen Ausgangsbefunde der schizophrenen Patienten decken sich mit den Ergebnissen von anderen Autoren: die erhöhten Prolaktinspiegel bei Patienten mit erst kurzzeitiger Neuroleptikabehandlung (sieben Patienten) und die normalen Prolaktinspiegel bei Langzeitbehandlung wurden schon früher beschrieben (110, 115) und legen die Vermutung nahe, daß es unter Neuroleptikabehandlung zu einer Toleranzentwicklung des tuberoinfundibulären Systems kommt.

Keinen Einfluß scheint die Neuroleptikatherapie auf den Serumspiegel von β -Endorphin und Cortisol zu haben. Beide Werte waren bei den meisten Patienten innerhalb des Normbereiches. Dieser Sachverhalt wurde bereits in früheren Untersuchungen festgestellt (32, 111, 115, 136), nur BRAMBILLA et al. (15) fanden erhöhte β -Endorphinwerte im Serum von acht schizophrenen Patienten.

Auch die neuroendokrinen Veränderungen durch die Naloxoninjektion bestätigten die Ergebnisse anderer Autoren. So wurde schon mehrmals festgestellt, daß der Serum-Prolaktinspiegel durch eine Naloxoninjektion nicht verändert wird (26, 47, 64, 82, 109, 113, 164).

Der Effekt einer Naloxoninjektion auf den β -Endorphin-spiegel im Serum wurde bisher nur von NABER et al. (113) bei Normalpersonen untersucht; dort wurde wie in dieser Arbeit ein Anstieg festgestellt.

Auch der Anstieg des Cortisol-Serumspiegels durch Naloxon wurde schon öfter beobachtet (26, 34, 71, 109, 113, 164).

Daß die Naloxoninjektion keine klinisch relevanten Veränderungen der Psychopathologie der schizophrenen Patienten bewirkte, könnte verschiedene Ursachen haben:

Es besteht die Möglichkeit, daß der Zeitraum zwischen Naloxoninjektion und BPRS - Untersuchung zu lang war. Dazu ist zu sagen, daß der Abstand von sechs Stunden deshalb gewählt wurde, weil im Bereich von zwei bis sieben Stunden und insbesondere von sechs Stunden nach der Injektion in den bisherigen Studien positive Verhaltensveränderungen beobachtet wurden (10, 30, 85, 132, 167).

Gegen einen größeren Abstand zwischen Injektion und BPRS - Untersuchung bei einer Dosis von zehn Milligramm spricht die Pharmakokinetik von Naloxon:

bei einer Halbwertszeit von etwa einer Stunde (62) wären von den um acht Uhr morgens verabreichten zehn Milligramm bei der BPRS - Untersuchung um 14 Uhr nur noch etwa 0,15 Milligramm vorhanden. Das würde dann unter der Dosis von 0,4 bis 0,8 mg liegen, mit der Naloxon dem Effekt von Opiaten vollständig aufheben kann (62). Allerdings wird angegeben, daß die Wirkung von Naloxon (in der angegebenen Dosis von 0,4 bis

0,8 mg) ein bis vier Stunden (dosisabhängig) anhält (62), sodaß auch noch geringere Konzentrationen im Blut eine Blockade der Opiatrezeptoren gewährleisten können.

Ein weiteres Problem ist die Heterogenität der Opiatrezeptoren. Eine Dosis von 0,4 bis 0,8 mg Naloxon kann wohl die Wirkung von Morphin und dessen Derivaten für ein bis vier Stunden aufheben, was jedoch nur bedeutet, daß eine Untergruppe von Opiatrezeptoren, die für Morphin spezifischen μ - Rezeptoren, vollständig blockiert werden.

Die Pathogenese eines so vielfältigen Krankheitsbildes wie Schizophrenie bzw. der mögliche Teilaspekt einer Beteiligung des Opiatsystems an dieser Krankheit läuft sicher nicht allein über die μ - Rezeptoren, sondern auch über einen oder mehrere andere Opiatrezeptorentypen.

So kann Naloxon beispielsweise die psychotomimetischen und dysphorischen Effekte der partiellen Opiatantagonisten Nalorphin und Cyclacocin zwar auch blockieren, aber es werden weit höhere Dosierungen gebraucht (10 - 15 mg), um diese nicht über den μ - Rezeptor erzeugten Effekte aufzuheben. (67).

Auch an anderer Stelle wird berichtet, daß Naloxon weniger Affinität für den μ - als für den σ - Rezeptor besitzt, und daß die psychotomimetischen und dysphorischen Effekte der partiellen Opiatantagonisten über die σ - Rezeptoren erzeugt werden (104).

Für die Annahme, daß erst höhere Dosen von Naloxon Wirkungen

auf Affekt und Antrieb über Rezeptorenpopulationen im limbischen System auslösen, sprechen auch die Effekte einer hochdosierten (4 mg/kg) Naloxonadministration bei Normalpersonen, die - im Gegensatz zu Mengen, die μ - Rezeptoren blockieren können - "Nebenwirkungen" wie Reizbarkeit, Angst und Anspannung auslösen können (21).

In einer kürzlich durchgeführten Doppelblindstudie mit sechs schizophrenen Patienten über vier Tage konnte allerdings auch bei einer Dosierung von 20 Milligramm Naloxon pro Tag außer einer leichten Müdigkeit kein signifikanter Effekt festgestellt werden (117).

Eventuell ist auch diese Dosis zu gering.

Für eine Langzeituntersuchung der Effekte von Naloxon ist möglicherweise auch eine kürzere Zeitspanne zwischen den einzelnen Naloxongaben nötig. Bei der kurzen Halbwertszeit von Naloxon im Serum ist es mit einer Dosis von zehn Milligramm nicht möglich, einen wirksamen Spiegel 24 Stunden aufrechtzuerhalten. Empfehlenswert wären mehrere Injektionen pro Tag oder eine ständige Infusion von Naloxon bzw. Placebo.

Die einzige bisherige Untersuchung mit mehrmaliger Naloxoninjektion, die in einem Artikel von GUNNE et al. (52) erwähnt wird, war in dieser Hinsicht völlig unzureichend: es wurden nur je 0,8 Milligramm Naloxon zwei oder dreimal innerhalb einer Woche injiziert; genauere Angaben fehlen.

Eine andere Möglichkeit, um die pharmakokinetischen Nachteile von Naloxon zu umgehen, wäre die Verabreichung des kompetitiven Opiatantagonisten Naltrexon, der eine längere Halbwertszeit hat (62).

Außerdem hätte Naltrexon den Vorteil der oralen Wirksamkeit, was die Verabreichung über einen längeren Zeitraum wesentlich erleichtern würde. Es wurden bereits Untersuchungen mit diesem Opiatantagonisten durchgeführt, mit Dosierungen bis zu 800 Milligramm pro Tag und über bis zu acht Wochen (44, 105, 145, siehe Tabelle 1). In keiner der drei Untersuchungen konnte eine klinisch relevante Verbesserung beobachtet werden.

Ein weiterer kritischer Punkt dieser Untersuchung ist die Anzahl der Patienten. Die geringe Zahl in Untersuchungen dieser Art ist zwar allgemein üblich (in den in Tabelle 1 aufgeführten Studien mit Opiatantagonisten haben nur fünf Autoren mehr Patienten als in dieser Untersuchung), läßt aber nur in sehr beschränktem Ausmaß aussagekräftige und reproduzierbare Ergebnisse zu.

Dies gilt in besonderem Maße für ein so vielfältiges Krankheitsbild wie Schizophrenie. In dieser Untersuchung sollte die Patientenpopulation möglichst heterogen sein, um Untergruppen von schizophrenen Patienten herauszufinden, die auf Naloxon ansprechen. Dazu ist eine Anzahl von zwölf Patienten aber sehr knapp bemessen: andererseits ist es sehr schwierig, mehr Patienten für so eine Untersuchung zu gewinnen und dann für alle gleiche Versuchsbedingungen zu schaffen.

So ist es möglich, daß eine - noch nicht näher definierte - Untergruppe von schizophrenen Patienten klinisch relevante Verbesserungen der psychotischen Symptomatik zeigen würde, aber in der Patientengruppe dieser Untersuchung nicht vertreten war.

Der signifikante Zeiteffekt bei der Änderung der BPRS-Scores in dieser Untersuchung ist nicht auf die Wirkung von Naloxon zurückzuführen, sondern dürfte Ausdruck der gesteigerten Aufmerksamkeit sein, die den Patienten während des Ablaufes zuteil wurde.

Zusammenfassend kann man sagen, daß aus der mangelnden Reaktion der schizophrenen Patienten auf mehrmalige Naloxoninjektionen noch nicht geschlossen werden kann, daß zwischen dem Opiatsystem und Schizophrenie kein Zusammenhang besteht.

Vielmehr müssen die Versuchsanordnungen zukünftiger Untersuchungen den Ergebnissen der bisherigen Studien Rechnung tragen. So ist anzustreben, durch geeignete Maßnahmen über einen längeren Zeitraum einen wirksamen Naloxonspiegel aufrechtzuerhalten sowie durch eine höhere Patientenzahl zu aussagekräftigeren Ergebnissen zu gelangen.

Außerdem sind weitere Untersuchungen erforderlich, die die Wirkung von Naloxon auf die verschiedenen Typen von Opiatrezeptoren darlegen, ferner eine Aufschlüsselung der Wirkungen der verschiedenen Opiatrezeptoren auf schizophrene Psychopa-

thologie. Dazu wären beispielsweise Opiatantagonisten, die spezifisch eine Opiatrezeptorenart hemmen können, sehr hilfreich (1). Da Naloxon zu mehreren Opiatrezeptorenarten eine unterschiedliche Affinität hat, ist fraglich, ob gerade die für die Psychopathologie der Schizophrenie ausschlaggebenden Effekte durch Naloxon überhaupt blockiert werden können - und wenn ja, welche Plasmakonzentration nötig ist, um klinisch sichtbare Veränderungen zu bewirken.

6. ZUSAMMENFASSUNG

In einer randomisierten Doppelblindstudie (Cross - over - design) wurde zwölf männlichen, akut - und chronisch - schizophrenen Patienten je fünf Tage der kompetitive Opiatantagonist Naloxon (10 mg/Tag) bzw. Placebo verabreicht. Die bestehende Neuroleptikabehandlung wurde während dieser Zeit nicht unterbrochen.

Naloxon erhöhte die vorher im Normbereich liegenden Serumspiegel von Cortisol und β -Endorphin signifikant und ließ die erhöhten Serumspiegel von Prolaktin unverändert. Die Bestimmung der Serumwerte wurde mit Radioimmunoassays durchgeführt.

Das psychotische Verhalten der Patienten, das mittels BPRS bestimmt wurde, blieb durch die Naloxoninjektionen unbeeinflusst.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Adler, M.W.:
The in vivo differentiation of opiate receptors:
introduction
Life Sci. 28 (1981) S. 1543 - 1545
- (2) Aki1, H., Watson, S.J., Berger, P.A., Barchas, J.D.:
Endorphins, β -LPH and ACTH: biochemical and
anatomical studies
in Costa, E., Trabucchi, M. (Hrsg.): Advances in
biochemical psychopharmacology 18; Raven Press, N.Y.
(1978) S. 125 - 137
- (3) Allen, R.G., Herbert, E., Hinman, M., Shibuya, H., Pert, C.B.:
Coordinate control of corticotropin, β -lipotropin
and β -endorphin release in mouse pituitary cell
cultures
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 75/10 (1978) S. 4972 - 4976
- (4) Ananth, J., Callanan, T.S.:
Importance of endorphins in psychiatry
Comprehensive Psychiatry 20/3 (1979) S. 246 - 254
- (5) Angst, J., Autenrieth, V., Brem, F., Koukkou, M.,
Meyer, H., Stassen, H.H., Storck, U.:
Preliminary results of treatment with β -endorphin
in depression
in Usdin, E., Bunney, W.E., Kline, N.S. (Hrsg.):
Endorphins in Mental Health Research, London
(1979) S. 518 - 528
- (6) Badawy, A.A.-B., Evans, M.:
The mechanism of the antagonism by naloxone of
acute alcohol intoxication
Br.J. Pharmac. 74 (1981) S. 514 - 516

- (7) Barchas, J.D., Akil, H., Elliott, G.R., Holmann, R.B.,
Watson, S.J.:
Behavioral neurochemistry: neuroregulators and
behavioral states
Sci. 200 (1978) S. 964 - 973

- (8) Barchas, J.D., Berger, P.A., Watson, S.J., Akil, H.,
Li, C.H.:
Opioid agonists and antagonists in schizophrenia
in Costa, E., Trabucchi, M. (Hrsg.):
Neural Peptides and Neuronal Communication
Raven Press, N.Y. (1980) S. 447 - 453

- (9) Berger, P.A., Watson, S.J., Akil, H., Elliott, G.R.,
Rubin, R.T., Pfefferbaum, A., Davis, K.L., Barchas, J.D.,
Li, C.H.:
 β -endorphin and schizophrenia
Arch. Gen. Psychiat. 37 (1980) S. 635 - 640

- (10) Berger, P.A., Watson, S.J., Akil, H., Barchas, J.D.:
The effects of naloxone in chronic schizophrenia
Am. J. Psychiatry 138 (1981) S 913 - 918

- (11) Berston, G., Sandmann, C.:
Synthesis and opioid activities of stereoisomeres
and other D-aminoacid analogs of methionine-enkepha-
lin
Biochem. Biophys. Res. Commun. 83 (1978) S. 977 - 983

- (12) Bloom, F., Segal, D.S., Guillemin, R.:
Endorphins: profound behavioral effects in rats
suggest new etiological factors in mental illness
Sci. 194 (1976) S. 630 - 632

- (13) Bloom, F., Battenberg, E., Rossier, J.,
Ling, N., Leppaluoto, J., Vargo, T.M., Guillemin, R.:
Endorphins are located in the intermediate and
anterior lobes of the pituitary gland, not in the
neurohypophysis
Life Sci. 20 (1977) S. 43 - 48
- (14) Bradbury, A.F., Smyth, D.G., Snell, C.R., Birdsall, N.J.M.,
Holme, E.C.:
C-fragment of lipotropin has a high affinity for
brain opiate receptors
Nature 260 (1976) S. 793 - 795
- (15) Brambilla, F., Genazzani, A.R., Fachinetti, F.,
Parrini, D., Petraglia, F., Sacchetti, E., Scarone, S.,
Gustalla, A., D'Antona, N.:
 β -endorphin and β -lipotropin plasma levels in
chronic schizophrenia, primary affective disorders
and secondary affective disorders
Psychoneuroendocrinol. 6 (1981) S. 321 - 330
- (16) Broekkamp, C.L.E., Phillips, A.G., Cools, A.R.:
Stimulant effects of enkephalin microinjection into
the dopaminergic A 10 area
Nature 278 (1979) S. 560 - 562
- (17) Brownstein, M.J.:
Opioid peptides: search for the precursors
Nature 287 (1980) S. 678 - 679
- (18) Catlin, D.H., Poland, R.E., Gorelick, D.A., Germer, R.H.,
Hui, K.K., Rubin, R.T., Li, C.H.:
Intravenous infusion of β -endorphin increases
serum prolactin, but not growth hormone or cortisol,
in depressed subjects and withdrawing methadone addicts
J. Clin. Endocrinol. Metab. 50 (1980) S. 1021 - 1024

- (19) Chesher, G.B., Chan, B.:
Footshock induced analgesia in mice: its reversal
by naloxone and cross-tolerance with morphine
Life Sci. 21 (1977) S. 1569 - 1574

- (20) Clement-Jones, V., Corder, R., Lowry, P.J.:
Isolation of human met-enkephalin and two groups
of putative precursors (2K-pro-met-enkephalin)
from an adrenal medullary tumor
Biochem. Biophys. Res. Commun. 95 (1980) S. 665 - 673

- (21) Cohen, M. R., Cohen, R.M., Pickar, D., Weingartner H.,
Murphy, D.L., Bunney, W.E.Jr.:
Behavioral effects after high dose naloxone
administration to normal volunteers
Lancet 2 (1981) S. 1110

- (22) Cohen, M.R., Cohen, R.M., Pickar, D., Weingartner, H.,
Murphy, D.L.:
High dose naloxone infusions in normals (dose-dependent
behavioral, hormonal, anphysiological responses)
Arch. Gen. Psychiat. 40 (1983) S. 613 - 619

- (23) Cox, B.M., Opheim, K.E., Teschemacher, H., Goldstein, A.:
A peptide-like substance from pituitary that acts like
morphine: II purification and properties
Life Sci. 16 (1975) S. 1777 - 1782

- (24) Davis, E.V., Walsh, M.J.:
Alcohol, amines and alkaloids: a possible biochemical
basis of alcohol addiction
Sci. 167 (1970) S. 1005 - 1006

- (25) Davis, G.C., Bunney, W.R.Jr., De Fraites, E.G.,
Kleinmann, J.E., van Kammen, D.P., Post, R.M.,
Wyatt, R.J.:
Intravenous naloxone administration in schizophrenia
and affective illness
Sci. 197 (1977) S. 74 - 77
- (26) Delitala, G., Devilla, L., Arata, L.:
Opiate receptors and anterior pituitary hormone
secretion in man: effect of naloxone infusion
Acta Endocrinologica 97 (1981) S. 150 - 156
- (27) Domschke, W., Dickschas, A., Mitznegg, P.:
C.S.F. β -endorphin in schizophrenia
Lancet 1 (1979) S. 1024
- (28) Dupont, A., Savard, P., Merand, Y., Labrie, F., Boissier, J.R.:
Age-related changes in central nervous system enkephalins
and substance P
Life Sci. 29 (1981) S. 2317 - 2322
- (29) Eipper, B.A., Mains, R.E.:
Analysis of the common precursor to corticotropin
and endorphin
J. Biol. Chem. 253/16 (1978) S. 5732 - 5744
- (30) Emrich, H.M., Cording, C., Pirée, S., Kölling, A.,
Zerssen, D.V., Herz, A.:
Indication of an antipsychotic action of the opiate
antagonist naloxone
Pharmakopsychiat. 10 (1977) S. 265 - 270
- (31) Emrich, H.M., Cording, C., Pirée, S., Kölling, A.,
Möller, H.J., von Zerssen, D., Herz, A.:
Actions of naloxone in different types of psychoses
in Usdin, E., Bunney, W.E.Jr., Kline, N.S. (Hrsg.):
Endorphins in Mental Health Research, London (1979)
S. 452 - 460

- (32) Emrich, H.M., Höllt, V., Kissling, W., Fischler, W.,
Laspe, H., Heinemann, H., von Zerssen, D., Herz, A.:
 β -endorphin-like immunoreactivity in cerebrospinal
fluid and plasma of patients with schizophrenia and
other neuropsychiatric disorders
Pharmacopsychiat. 12 (1979) S. 276
- (33) Emrich, H.M., Höllt, V., Bergmann, M., Kissling, W.,
Schmid, W., von Zerssen, D., Herz, A.:
Plasma levels of β -endorphin under chronic neuro-
leptic treatment in schizophrenic patients: failure
of naloxone to counteract curative effects of neuro-
leptic drugs
in Costa, E., Trabucchi, M.V. (Hrsg.): Neural Peptides and
Neuronal Communication; Raven Press, N.Y. (1980)
S. 489 - 502
- (34) Extein, J., Pottash, A.L.C., Gold, M.S., Annito, W.:
Cortisol response to naloxone in depressed patients
and controls
Neuroendocr. Lett. 3 (1981) S. 121
- (35) Farmer, R.W., Pierce, C.E.:
Plasma cortisol determination: radioimmunoassay
and competitive protein binding compared
Clin. Chem. 20 (1974) S. 411 - 414
- (36) Ferri, S., Arrigo-Reina, R., Scoto, G., Spadaro, C.,
Scanpinato, S.:
The role of the opioid peptidergic system in body
reactivity
in Costa, E., Trabucchi, M. (Hrsg.):
Neural Peptides and Neuronal Communication;
Raven Press, N.Y. (1980) S. 347 - 351

- (37) Florez, J., Mediavilla, A.:
Respiratory and cardiovascular effects of met-enkephalin applied to the ventral surface of the brain stem
Brain Res. 183/3 (1977) S. 585 - 590
- (38) Fraioli, F., Moretti, C., Paolucci, D., Alicicco, E., Crescenti, F., Fortunio, G.:
Physical exercise stimulates marked concomitant release of β -endorphin and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in peripheral blood in man
Experientia 36 (1980) S. 987 - 989
- (39) Franzén, G.:
Serum cortisol in chronic schizophrenia.
Changes in the diurnal rhythm and psychiatric mental status on withdrawal of drugs
Psychiat. Clin. 4 (1971) S. 237 - 246
- (40) Fuxe, K., Andersson, K., Locatelli, V., Mutt, V., Lundberg, J., Hökfelt, T., Agnati, L.F., Eneroth, P., Bolme, P.:
Neuropeptides and central catecholamine systems: interaction in neuroendocrine and central cardiovascular Regulation
in Costa, E., Trabucchi, M. (Hrsg.): Neural Peptides and Neuronal Communication;
Raven Press, N.Y. (1980) S. 37 - 50
- (41) Garfield, E.:
The 1982 John Scott award goes to Jack Fishman and Harold Blumberg for synthesis and investigation of naloxone (Current comments)
Current Contents 26/16 (1983) S. 5 - 14

- (42) Gerner, R.H., Catlin, D.H., Gorelick, D.A.,
Hui, K.K., Li, C.H.:
 β -endorphin: intravenous infusion causes
behavioral change in psychiatric inpatients
Arch. Gen. Psychiatry 37 (1980) S. 642 - 647

- (43) Ghazarossian, V.E., Chavkin, C., Goldstein, A.:
A specific radioimmunoassay for the novel
opioid peptide dynorphin
Life Sci. 27 (1980) S. 75 - 86

- (44) Gitlin, M.J., Gerner, R.H., Rosenblatt, M.:
Assessment of naltrexone in the treatment of
schizophrenia
Psychopharmacology 74 (1981) S. 51 - 54

- (45) Goldstein, A.:
Opioid peptides (endorphins) in pituitary
and brain
Sci. 193 (1976) S. 1081 - 1086

- (46) Goldstein, A., Tachibana, S., Lowney I.,
Hunkapiller, M., Hood, L.:
Dynorphin- (1-13), an extraordinarily potent
peptide
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 76 (1979) S. 6666 - 6670

- (47) Grossmann, A., Stubbs, W.A., Gaillard, R.C.,
Delitala, G., Rees, L.H., Besser, G.M.:
Studies of the opiate control of prolactin, GH
and TSH
Clin. Endocrinol. 14 (1981) S. 381 - 386

- (48) Guillemin, R., Ling, N., Vargo, T.:
Radioimmunoassays for γ -endorphin and β -endorphin
Biochem. Biophys. Res. Commun. 77/1 (1977)

- (49) Guillemin, R., Vargo, T., Rossier, J., Minick, S.,
Ling, N., Rivier, C., Valo, W., Bloom, F.:
Beta-endorphin and adrenocorticotrophic hormone
are secreted concomitantly by the pituitary gland
Sci. 197 (1977) S. 1367
- (50) Guillemin, R.:
Beta-lipotropin and endorphins: complications of
current knowledge
Hospital Practice Nov. (1978) S. 53 - 60
- (51) Gunne, L.M., Lindström, L., Terenius, L.:
Naloxone-induced reversal of schizophrenic hallu-
cinations
J. Neural Transmission 40 (1977) S. 13 - 19
- (52) Gunne, L.M., Lindström, L., Widerlöv, E.:
Possible role of endorphins in schizophrenia
and other psychiatric disorders
in Usdin, E., Bunney, W.E.Jr., Kline, N.S. (Hrsg.):
Endorphins in Mental Health Research Macmillan Press,
London (1979) S. 547 - 552
- (53) Haracz, J.L.:
The dopamine hypothesis: an overview of studies
with schizophrenic patients
Schizophrenia Bulletin 8/3 (1982) S. 440 - 469
- (54) Herz, A., Bläsing, J.:
Die Opiatsucht: Neue Forschungsperspektiven
Nervenarzt 50/4 (1979) S. 205 - 211
- (55) Höllt, V., Przewlocki, R., Herz, A.:
Radioimmunoassay of β -endorphin:
basal and stimulated levels in extracted rat plasma
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 303 (1978) S. 171 - 174

- (56) Höllt, V., Müller, O.A., Fahlbusch, R.:
β-endorphin in human plasma:
basal and pathologically elevated levels
Life Sci. 25 (1979) S. 37 - 44
- (57) Houck, J.C., Kimball, C., Chang, C., Pedigo, N.W.,
Jamamura, H.I.:
Placental β-endorphin-like peptides
Sci. 207 (1980) S. 78 - 80
- (58) Hughes, J.:
Isolation of an endogenous compound from the
brain with pharmacological properties similar
to morphine
Brain Res. 88 (1975) S. 295 - 308
- (59) Hughes, J., Smith, T.W., Kosterlitz, H.W.,
Forthergrill, L.A., Morgan, B.A., Morris, H.R.:
Identification of two related pentapeptides from
the brain with potent opiate agonist activity
Nature 258 (1975) S. 577 - 579
- (60) Hughes, J., Smith, T.W., Morgan, B.A., Forthergrill, L.A.:
Purification and properties of enkephalin - the
possible endogenous ligand for the morphine receptor
Life Sci. 16 (1975) S. 1753 - 1758
- (61) Hwang, P., Guyda, H., Friesen, H.G.:
A radioimmunoassay for human prolactin
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 68 (1971) S. 1902 - 1906
- (62) Jaffe, J.H., Martin, W.R.:
Opioid analgesics and antagonists
in Gilman, A.G., Goodman, L.S., Gilman, A. (Hrsg.):
Macmillan Press, N.Y. (1980) S. 494 - 534

- (63) Janowsky, D.S., Segal, S.S., Bloom, F.,
Abrams, A., Guillemin, R.:
Lack of effect of naloxone on schizophrenic
symptoms
Am. J. Psychiatry 134/8 (1977) S. 926 - 927
- (64) Janowsky, D.S., Judd, L., Huey, L.,
Roitman, N., Parker, D.:
Naloxone effects on serum growth hormone
and prolactin in man
Psychopharmacology 65 (1979) S. 95 - 97
- (65) Jaquet, R., Marks, N.:
The C-fragment of β -lipotropin: an endogenous
neuroleptic or antipsychotogen?
Sci. 194 (1976) S. 632 - 635
- (66) Jaquet, Y.F., Klee, W.A., Rice, K.C., Jijima, J.,
Minamikawa J.:
Stereospecific and non stereospecific effect
of (+) and (-) morphine: evidence for a new
class of receptors?
Sci 198 (1977) S. 842 - 845
- (67) Jasinski, D.R., Martin, W.R., Haertzen, C.A.:
The human pharmacology and abuse potential of
N-allyl-noroxymorphone (naloxone)
J. Pharm. Exp. Ther. 157/2 (1967) S. 420 - 426
- (68) Jeffcoate, W.J., Mc. Loughlin, L., Hope, J.,
Rees, L.H., Ratter, S.J., Lowry, P.J., Besser, G.M.:
 β -endorphin in human cerebrospinal fluid
Lancet July 15 (1978) S. 119 - 121

- (69) Jhamandos, K., Swaynok, J., Sutak, M.:
Enkephalin effects on release of brain
acetylcholine
Nature 269 (1977) S. 433 - 434
- (70) Jørgensen, H.A., Cappelen, C.Jr.:
Naloxone-induced reduction of schizophrenic
symptoms. A case report.
Acta psychiat. scand. 65 (1982) S. 370 - 374
- (71) Jørgensen, A., Fog, R., Veilis, B.:
Synthetic enkephalin analogue in treatment
of schizophrenia
Lancet, April 28 (1979) S. 935
- (72) Kalin, N.H., Risch, S.C., Cohen, R.M., Insel, T.,
Murphy, D.L.:
Dexamethasone fails to suppress β -endorphin
plasma concentrations in humans and rhesus
monkeys
Sci. 209 (1980) S. 827 - 828
- (73) Kimura, S., Lewis, R.V., Stern, A.S., Rossier, J.,
Stein, S., Udenfried, S.:
Probable precursors of (leu)- enkephalin and
(met)- enkephalin in adrenal medulla:
peptides of 3-5 kilodaltons
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77 (1980) S. 1681 - 1685
- (74) Kleber, H.D.:
Clinical experiences with narcotic antagonists
in Fisher, C. and Freedman A. (Hrsg.):
Opiate Addiction: Origins and Treatment (1973)
S. 211 - 220

- (75) Kleinmann, J.E., Weinberger, D.R., Rogol, A.,
Shilling, D.J., Mendelson, W.B., Davis, G.C.,
Bunney, W.E.Jr., Wyatt, R.J.:
Naloxone in chronic schizophrenic patients:
neuroendocrine and behavioral effects
Psychiatry Research 7 (1982) S. 1 - 7
- (76) Kline, N.S., Li, C.H., Lehmann, H.E., Lajtha, A.,
Laski, E., Cooper, T.:
B-endorphin-induced changes in schizophrenic
and depressed patients
Arch. Gen. Psychiatry 34 (1977) S. 1111 - 1113
- (77) Kline, N.S., Lehmann, H.E.:
B-endorphin therapy in psychiatric patients
in Usdin, E., Bunney, W.E.Jr., Kline, N.S. (Hrsg.):
Endorphins in Mental Health Research
Macmillan Press, London (1979) S. 500 - 517
- (78) Kosterlitz, H.W., Hughes, J.:
Some thoughts on the significance of enkephalin,
the endogenous ligand of the opiate receptor
Life Sci. 17 (1975) S. 91 - 96
- (79) Krieger, D.T., Liotta, A.S.:
Brain ACTH and endorphin reduced in rats with
monosodium glutamate - induced arcuate nuclear
lesions
Nature 278 (1979) S. 562 - 563
- (80) Kurland, A.A., McCabe O.L., Hanlon, T.E., Sullivan, D.:
The treatment of perceptual disturbances
in schizophrenia with naloxone hydrochloride
Am. J. Psychiatry 134 (1977) S. 1408 - 1410

- (81) Kuschinsky, G., Lüllmann, H.:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie
Georg Thieme Verlag, Stgt. (1978)
- (82) Lal, S., Nair, N.P.V., Cervantes, P., Pulman, J.,
Guyda, H.:
Effect of naloxone or levallorphan on serum
prolactin concentrations and apomorphine -
induced growth - hormone secretion
Acta psychiat. scand. 59 (1979) S. 173 - 179
- (83) Lasagna, L., Beecher, H.K.:
The analgesic effectiveness of nalorphine -
morphine combinations in man
J. Pharmacol. Exp. Ther. 112(1954) S. 356 - 363
- (84) Lazarus, L.H., Ling, N., Guillemin, R.:
 β -lipotropin as a prohormone for the morphinomimetic
peptides endorphins and enkephalins
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 73/6 (1976) S. 2156 - 2159
- (85) Lehmann, H., Nair, N.P., Kline, N.S.:
 β -endorphin and naloxone in psychiatric patients:
clinical and biological effects
Am. J. Psychiatry 136/6 (1979) S. 762 - 766
- (86) Lewis, R.V., Stern, A.S., Kimura, S., Rossier, J.,
Stein, S., Udenfried, S.:
An about 50000 - dalton protein in adrenal medulla:
a common precursor of (met)- and (leu)- enkephalin
Sci. 208 (1980) S. 1459 - 1461
- (87) Li, C.H.:
Lipotropin, a new active peptide from pituitary glands
Nature 201 (1964) S. 924 - 928

- (88) Li, C.H., Barnifi, L., Chrétien, M., Chung, D.:
Isolation and amino acid sequence of β -LPH
from sheep pituitary glands
Nature 208 (1965) S. 1093 - 1110
- (89) Li, C.H., Chung, D.:
Isolation and structure of an untriakontapeptide
with opiate activity from camel pituitary glands
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 73 (1976) S. 1145 - 1148
- (90) Li, C.H., Yasmashiro, D., Tseng, J.F., Chang, W.C.,
Ferrara, P.:
Beta-endorphin omission analogs: dissociation of
immunoreactivity from other biological activities
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77 (1980) S. 3211 - 3214
- (91) Lindström, L.H., Widerlöv, E., Gunne, L.-M.,
Wahlström, A., Terenius, L.:
Endorphins in human cerebrospinal fluid:
Clinical correlations to some psychotic states
Acta psychiat. scand. 57 (1978) S. 153 - 164
- (92) Ling, N., Burgus, R., Guillemin, R.:
Isolation, primary structure and synthesis of
alpha-endorphin and gamma-endorphin, two peptides
of hypothalamic-hypophyseal origin with morphinomimetic
activity
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 73 (1976) S. 3342 - 3346
- (93) Lipinski, J., Meyer, R., Kornetsky, C., Cohen, B.M.:
Naloxone in schizophrenia: negative result
Lancet 1 (1979) S. 1292 - 1293
- (94) Loh, H.H., Tseng, L.F., Wei, E., Li, C.H.:
 β -endorphin is a potent analgesic agent
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 73 (1976) S. 2895 - 2898

- (95) Loh, H.H., Brase, D., Sampath-Khanna, S., Mar, J.,
Li, C.H.:
 β -endorphin in vitro inhibition of striatal
 dopamine release
 Nature 264 (1976) S. 567 - 568

- (96) Van Loon, G.R., de Souza, E.B.:
 Effect of beta-endorphin on brain serotonin
 metabolism
 Life Sci. 23/9 (1978) S. 971 - 978

- (97) Van Loon, G.R., de Souza, E.B., Kim, L.:
 Alterations in brain dopamine and serotonin
 metabolism during the development of tolerance
 to human β -endorphin in rats
 Can. J. Physiol. Pharmac. 56 (1978) S. 1067 - 1071

- (98) Van Loon, G.R., de Souza, E.B., Shin, S.H.:
 Dopaminergic mediation of beta-endorphin-
 induced prolactin secretion
 Neuroendocrinology 31 (1980) S. 292 - 296

- (99) Van Loon, G.R., Ho, D., Kim, D.:
 Beta-endorphin-induced decrease in hypo-
 thalamic dopamine turnover
 Endocrinology 106 (1980) S. 76 - 80

- (100) Lord, J.A.H., Waterfield, A.A., Hughes, J., Kosterlitz, H.W.:
 Endogenous opioid peptides: multiple agonists and
 receptors
 Nature 267 (1977) 495 - 499

- (101) Mackay, A.V.P.:
 Psychiatric implications of endorphin research
 Brit. J. Psychiatry 135 (1979) S. 470 - 473

- (102) Mains, R.E., Eipper, B.A., Ling, N.:
Common precursor to corticotropins and
endorphins
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74 (1977) S. 3014 - 3018
- (103) Martin, W.R., Eades, C.G., Thompson, J.A., Huppler, R.E.,
Gilbert, P.E.:
The effects of morphine - and nalorphine - like
drugs in the nondependent and morphine-dependent
chronic spinal dog
J. Pharm. Exp. Ther. 197/3 (1976) S. 517 - 532
- (104) Martin, W.R.:
Naloxone
Annals of Internal Medicine 85 (1976) S. 765 - 768
- (105) Mielke, D.H., Gallant, D.M.:
An oral opiate antagonist in chronic schizophrenia:
A pilot study
Am. J. Psychiatry 134/12 (1977) S. 1430 - 1431
- (106) Mizuno, K., Minamino, N., Kangawa, K.:
A new endogenous opioid peptide from bovine adrenal
medulla: isolation and amino acid sequence of a
dodecapeptide
Biochem. Biophys. Res. Commun. 95 (1980) S. 1482 - 1488
- (107) Moriarty, C.G.:
Adenohypophysis: ultrastructural cytochemistry.
A review.
J. Histochem. 21 (1973) S. 855 - 894

- (108) Morley, J.E., Yamada, T., Walsh, J.H., Lamers, L.B., Wong, H., Shulkes, A., Damassa, D.A., Gordon, J., Carlson, H.E., Hershman, J.M.:
Morphine addiction and withdrawal alters brain peptide concentrations
Life Sci. 26 (1980) S. 2239 - 2244
- (109) Morley, J.E., Baranetsky, N.G., Wingert, T.D., Carlson, H.E., Hershman, J.M., Melmed, S., Levin, S.R., Jamison, K.R.:
Endocrine effects of naloxone - induced opiate receptor blockade
J. Clin. Endocr. Metab. 50 (1980) S. 251 - 257
- (110) Naber, D., Fischer, B., Ackenheil, M.:
Effect of long-term neuroleptic treatment on dopamine tuberoinfundibular system: development of tolerance?
Commun. Psychopharmacol. 3 (1979) S. 59 - 65
- (111) Naber, D., Ackenheil, M., Fischer, B., Laakmann, G., von Werder, K.:
Neuroendocrine effects of long-term treatment with neuroleptic drugs
in Usdin, E., Eckert, H., Forrest, J.S. (Hrsg.): Phenothiazines and structurally related drugs
Elsevier/North Holland, N.Y. (1980) S. 223 - 226
- (112) Naber, D., Pickar, D., Dionne, R.A., Bowie, D.L., Ewels, B.A., Moody, T.W., Soble, M.G., Pert, C.B.:
Assay of endogenous opiate receptor ligands in human CSF and plasma
Substance and Alcohol Actions/Misuse 1 (1980) S. 83 - 91

- (113) Naber, D., Pickar, D., Davis, G.C., Cohen, R.M., Jimerson, D.C., Elchisak, M.A., Defraites, E.G., Kalin, N.H., Risch, S.C., Buchsbaum, M.S.:
Naloxone effects on β -endorphin, cortisol, prolactin, growth hormone, HVA and MHPG in plasma of normal volunteers
Psychopharmacology 74 (1981) S. 125 - 128
- (114) Naber, D., Pickar, D., Post, R.M., van Kammen, D.P., Waters, R.N., Ballenger, J.C., Goodwin, F.K., Bunney, W.E.:
Endogenous opioid activity and β -endorphin immunoreactivity in CSF of psychiatric patients and normal volunteers
Am. J. Psychiatry 138/11 (1981) S. 1457 - 1462
- (115) Naber, D., Albus, M., Müller, F., Bürke, H., Welter, D., Ackenheil, M., Hippus, H.:
 β -endorphin, cortisol and prolactin in serum of schizophrenic patients during long-term neuroleptic treatment and after withdrawal: relationships to psychopathology
Psychopharmacol. Bull. 18 (1982) S. 224 - 226
- (116) Naber, D.:
Zur ätiologischen und therapeutischen Bedeutung von Endorphinen bei endogenen Psychosen
Nervenarzt 54 (1983) S. 573 - 577
- (117) Naber, D., Leibl, K.:
Repeated high dosage naloxone treatment without therapeutic efficacy in schizophrenic patients
Pharmacopsychiat. 16 (1983) S. 43 - 45

- (118) Nedopil, N., Rüther, E.:
Effects of the synthetic analogue of methionine
enkephalin FK 33-824
Pharmakopsychiat. 12 (1979) S. 277 - 280
- (119) Nedopil, N., Dieterle, D., Matussek, N.,
Hippius, H., Gurland, H.J., Hillebrand, G.H.:
Blutreinigung bei chronisch schizophrenen Patienten
Nervenarzt 51 (1980) S. 123 - 127
- (120) Olson, G.A., Olson, R.D., Kastin, A.J., Coy, D.H.:
Endogenous opiates: 1979
Peptides 1 (1980) S. 365 - 379
- (121) Olson, G.A., Olson, R.D., Kastin, A.J., Coy, D.H.:
Endogenous opiates: through 1978
Neuroscience & Biobehavioral Reviews 3 (1979)
S. 285 - 299
- (122) Olson, G.A., Olson, R.D., Kastin, A.J., Coy, D.H.:
Endogenous opiates: 1980
Peptides 2 (1981) S. 349 - 369
- (123) Osamura, R.J., Watanabe, K., Nakai, Y., Imura, H.:
Adrenocorticotrophic hormone cells and immuno-
reactive β -endorphin cells in the human pituitary
gland. Normal and pathologic conditions studied
by the peroxidase labeled antibody method.
Am. J. Pathol. 99 (1980) S. 105 - 112
- (124) Palmour, R.M., Ervin, F.R., Wagemaker, H.:
Characterization of a peptide derived from the
serum of psychiatric patients
Abstracts of the Society of Neuroscience 7 (1977)
S. 32 - 35

- (125) Palmour, R.M., Ervin, F.R., Chang, J.-K., Fong, B.:
In vitro degradation of synthetic Met⁵-endorphin
an Leu⁵-endorphin
in van Ree, J.M., Terenius, L. (Hrsg.): Characteristics
and Function of Opioids
Elsevier/North Holland, Amsterdam (1978) S. 283 - 284
- (126) Pasternak, G.W., Snyder, S.H.:
Opiate receptor binding: effects of enzymatic treat-
ments
Pharmacology 10 (1974) S. 83 - 93
- (127) Pasternak, G.W.:
Opiate, enkephalin, and endorphin
analgesia: relations to a single
subpopulation of opiate receptors
Neurology 31 (1981) S. 1311 - 1315
- (128) Pert, C.B., Snyder, S.H.:
Opiate Receptor: demonstration in nervous tissue
Sci. 179 (1973) S. 1011 - 1014
- (129) Pert, C.B., Pasternak, G.W., Snyder, S.H.:
Opiate agonists and antagonists discriminated
by receptor binding in brain
Sci. 182 (1973) S. 1359 - 1361
- (130) Pert, C.B., Pert, A., Chang, J., Fong, B.:
(D-Ala²) met-enkephalinamide: a potent, longlasting
synthetic pentapeptide analgesic
Sci. 194 (1976) S. 330 - 332

- (131) Pert, A.:
Behavioral pharmacology of D-alanine²-methionine-enkephalin amide and other long acting opiate peptides in Kosterlitz, H.W. (Hrsg.):
Opiates and Endogenous Opioid Peptides
Elsevier/North Holland, Amsterdam (1976) S. 87 - 94
- (132) Pickar, D., Vartanian, F., Bunney, W.E.Jr., Maier, H.P., Gastpar, M.T., Prakash, R., Sethi, B.B., Lidemann, R., Belyaev, B.S., Tsutsulovskaya, M.V.A., Jungkunz, G., Nedopil, N., Verhoeven, W., van Praag, H.:
Short-term naloxone administration in schizophrenic and manic patients. A World Health Organization collaborative study.
Arch. Gen. Psychiatry 39 (1982) S. 313 - 319
- (133) Pollard, H., Llorens-Cortes, C., Schwartz, I.C.:
Enkephalin receptor on dopaminergic neurones in rat striatum
Nature 268 (1977) S. 745 - 747
- (134) Raymond, V., Lépine, J., Lissitzky, J.-C., Cote, J., Labrie, F.:
Parallel release of ACTH, β -endorphin, α -MSH and β -MSH-like immunoreactivities in rat anterior pituitary cells in culture
Molecular and Cellular Endocrinology 16 (1979) S. 113 - 122
- (135) Ross, M., Ghazarossian, V.E., Cox, B.M., Goldstein, A.:
Radioimmunoassays for β -endorphin: comparison of properties of two antisera
Life Sci. 22 (1978) S. 1123 - 1130
- (136) Ross, M., Berger, P.A., Goldstein, A.:
Plasma β -endorphin immunoreactivity in schizophrenia
Sci. 205 (1979) S. 1163 - 1164

- (137) Rossier, J., Bayon, A., Vargo, T., Ling, N.,
Guillemin, R., Bloom, F.:
Radioimmunoassays of brain peptides:
evaluation of a methodology for the assay
of β -endorphin and enkephalin
Life Sci. 21 (1977) S. 847 - 852
- (138) Rossier, J., French, E., Guillemin, R., Bloom, F.:
On the mechanism of the simultaneous release
of immunoreactive β -endorphin, ACTH and prolactin
by stress
in Costa, E., Trabucchi, M.: Neural
Peptides and Neuronal Communication
Raven Press, N.Y. (1980) S. 363 - 376
- (139) Rubin, P., Swezey, S., Blaschke, T.:
Naloxone lowers plasma prolactin in man
Lancet 1, (1979) S. 1293
- (140) Rubinstein, M., Stein, S., Udenfried, S.:
Characterization of pro-opiocortin, a
precursor to opioid peptides and cortico-
tropin
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 75/2 (1978) S. 669 - 671
- (141) Segal, S.S., Browne, R.G., Bloom, F., Ling, N.,
Guillemin, R.:
 β -endorphin: endogenous opiate or neuroleptic?
Sci. 198 (1977) S. 411 - 413
- (142) Sethi, B.B., Prakash, R.:
A study of naloxone with schizophrenic and
manic patients
Brit. J. Psychiatry 138 (1981) S. 501 - 503

- (143) Simantov, R., Snyder, S.H.:
Isolation and structure identification of a
morphine-like peptide "enkephalin" in bovine
brain
Life Sci. 18 (1976) S. 701 - 788
- (144) Simon, E.J., Hiller, J.M., Edelman, J.:
Stereospecific binding of the potent narcotic
analgesic (^3H) etorphine to rat brain
homogenate
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 70 (1973) S. 1947 - 1949
- (145) Simpson, G.M., Branchey, M.H., Lee, J.H.:
A trial of naltrexone in chronic schizophrenia
Current Therapeutic Research 22 (1977) S. 909 - 913
- (146) Snyder, S.H.:
The opiate receptor and morphine-like peptides
in the brain
Am. J. Psychiatry 135/6 (1978) S. 645 - 652
- (147) Snyder, S.H.:
Clinical relevance of opiate receptor and
opioid peptide research
Nature 279 (1979) S. 13 - 14
- (148) Taube, H.D., Borowski, E., Endo, T., Starke, K.:
Enkephalin: a potential modulator of noradrenaline
release in rat brain
Eur. J. Pharmacol. 38 (1976) S. 377 - 380
- (149) Terenius, L.:
Characteristics of the "receptor" for the narcotic
analgesics in synaptic plasma membrane fractions
from rat brain
Acta pharmacol. et toxicol 33 (1973) S. 377 - 384

- (150) Terenius, L., Wahlström, A.:
Inhibitors of narcotic receptor binding in brain
extracts and in cerebrospinal fluid
Acta pharmacol. et toxicol. 35/Suppl. 1 (1974)
S. 55
- (151) Terenius, L., Wahlström, A.:
Morphine-like ligand for the opiate receptors in
human CSF
Life Sci. 16 (1975) S. 1759 - 1764
- (152) Terenius, L., Wahlström, A.:
Search for an endogenous ligand for the opiate
receptor
Acta physiol. scand. 94 (1975) S. 74 - 81
- (153) Terenius, L., Wahlström, A., Lindström, L., Widerlöv, E.:
Increased CSF levels of endorphines in chronic psy-
chosis
Neurosci. Lett. 3 (1976) S. 157 - 162
- (154) Terenius, L.:
Opioid peptides and opiates differ in receptor
selectivity
Psychoneuroendocrinology 2 (1977) S. 53 - 58
- (155) Terenius, L., Wahlström, A., Jonasson, L.:
Endorphins in human cerebrospinal fluid and
their measurement
in Usdin, E., Bunney, W.E.Jr., Kline, N.S. (Hrsg.):
Endorphins in Mental Health Research,
Macmillan Press, London (1979) S. 553 - 560
- (156) Teschemacher H., Opheim, K., Cox, B., Goldstein, A.:
A peptide like substance from pituitary that acts
like morphine
Life Sci. 16 (1975) S. 1771 - 1776

- (157) Trenchard, E., Silverstone, T.:
Naloxone reduces the food intake of normal
human volunteers
Appetite 4 (1983) S. 43 - 50
- (158) Verebey, K., Volavka, J., Clouet, D.:
Endorphins in psychiatry
Arch. Gen. Psychiatry 35 (1978) S. 877 - 888
- (159) Verhoeven, M.A., van Praag, H.M. van Ree, J.M.,
de Wied, D.:
Improvement of schizophrenic patients treated
with (Des-Tyr¹)-gamma-endorphin (DT_γE)
Arch. Gen. Psychiatry 36 (1979) S. 294 - 298
- (160) Verhoeven, W.M.A., van Praag, H.M., de Jong, J.T.:
Use of naloxone in schizophrenic psychoses and
manic syndromes
Neuropsychobiology 7 (1981) S. 159 - 168
- (161) Viveros, O.H., Diliberto, E.J.Jr., Hazum, E.,
Chang, K.-J.:
Enkephalins as possible adrenomedullary hormones:
storage, secretion, and regulation of synthesis
in Costa, E., Trabucchi, M. (Hrsg.): Neural
Peptides and Neuronal Communication,
Raven Press, N.Y. (1980) S. 191 - 204
- (162) Volavka, J., Mallia, A., Baig, S., Perez-Cruet, J.:
Naloxone in chronic schizophrenia
Sci. 196 (1977) S. 1227 - 1228
- (163) Volavka, J., Davis, L.G., Ehrlich, Y.H.:
Endorphins, dopamine, and schizophrenia
Schizophrenia Bulletin 5/2 (1979) S. 227 - 239

- (164) Volavka, J., Bauman, J., Pernick, J., Reker, D.,
James, B., Cho, D.:
Short-term hormonal effects of naloxone in man
Psychoneuroendocrinology 5 (1980) S. 225 - 234
- (165) Van Vugt, D.A., Meites, J.:
Influence of endogenous opiates on anterior
pituitary functions
Fedn. Proc. 39 (1980) S. 2533 - 2538
- (166) Wagemaker, H., Cade, R.:
The use of haemodialysis in chronic schizophrenia
Am. J. Psychiatry 134 (1977) S. 684 - 685
- (167) Watson, S.J., Berger, P.A., Akil, H., Mills, M.J.,
Barchas, J.D.:
Effects of naloxone on schizophrenia:
reduction in hallucinations in a subpopulation
of subjects
Sci. 201 (1978) S. 73 - 75
- (168) Watson, S.J., Akil, H., Berger, P.A., Barchas, J.D.:
Some observations on the opiate peptides and
schizophrenia
Arch. Gen. Psychiatry 36 (1979) S. 35 - 41
- (169) Watson, S.J., Akil, H.:
"Endorphins, dopamine, and schizophrenia":
two discussions
Schizophrenia Bulletin 5/2 (1979) S. 240 - 249
- (170) Watson, S.J., Richard III, C.W., Ciaranello, R.D.,
Barchas, J.D.:
Interaction of opiate peptide and noradrenaline
Systems: light microscopic studies
Peptides 1 (1980) S. 23 - 30

- (171) Weber, E., Martin, R., Voigt, K.H.:
Corticotropin/ β -endorphin precursor:
concomitant storage of its fragments in the
secretory granules of anterior pituitary
corticotropin/endorphin cells
Life Sci. 25 (1979) S. 1111 - 1118
- (172) de Wied, D., Bohus, B., van Ree, J.M., Kovacs, G.L.,
Greven, H.M.:
Neuroleptic-like activity of (Des-Tyr¹)-gamma
endorphins in rats
Lancet 1 (1978) S. 1046
- (173) Wiedemann, E., Saito, T., Linfoot, J.A., Li, C.H.:
Specific radioimmunoassay of human β -endorphin
in unextracted plasma
J. Clin. Endocrinol. Metab. 49/3 (1979) S. 478 - 480
- (174) Zaks, A., Jones, T., Fink, M., Freedman, A.:
Naloxone treatment of opiate dependence
Jama 215 (1971) S. 2108 - 2110

Sehr herzlich bedanken möchte ich mich bei
Prof. Dr. med. Hanns Hippus und
Prof. Dr. med. Manfred Ackenheil für
die Überlassung des interessanten Themas, bei
Dr. med. Dieter Naber
für die stets freundliche wissenschaftliche
Beratung und bei
Dr. med. Ursula Münch, Dr. med. Jürgen Wissmann,
Dr. med. Rainer Grosse und Doris Welter sowie
dem Personal des Bezirkskrankenhauses Regensburg
für die große Hilfe bei der Durchführung dieser
Untersuchung.

L E B E N S L A U F

Name: Ritt, Rudolf Karl

geboren: 08. Januar 1956
in Obernzell, Landkreis Passau

Eltern: Rudolf Ritt
Gertrud Ritt, geb. Kindermann

Schulbildung: 1962 - 1966 Grundschule in Obernzell
1966 - 1972 math.-naturwiss. Gymnasium
des Staatlichen Landschul-
heims in Marquartstein,
Landkreis Traunstein
1972 - 1975 Kollegstufe mit den Leistungs-
kursen Biologie und Physik
in Marquartstein
1975 Abitur

Zivildienst: Februar 1975 - Mai 1977 Krankenhaus Obernzell

Studium: ab Wintersemester 1977 Studium der Zahnheil-
kunde an der Ludwig-Maximilians-Universität
München
Oktober 1978 Naturwissenschaftliche Zahn-
ärztliche Vorprüfung
April 1980 Zahnärztliche Vorprüfung
Februar bis Juli 1983 Zahnärztliche Prüfung

Assistentenzeit: seit Oktober 1983 in der Prothetischen
Abteilung der Universitätszahnklinik München

